



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Cirurgia II

Director: Professor Doutor José Mendes de Almeida

Ácido Tranexâmico no trauma major com hemorragia

(revisão da bibliografia, estudo da estratificação do risco e da adesão ao protocolo na Urgência Central do CHLN-HSM)

- -Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina - -

Maria Francisca Rodrigues de Areia Brito da Silva

nº 12710

Orientadora: Dr^a Cristina Lavado

Julho 2016

Índice Geral

Página

| | |
|--|-------|
| Índice de Abreviaturas | 3 |
| Resumo/Abstract | 5 |
| Introdução | 7 |
| Trauma e hemorragia – Uma perspectiva mundial..... | 7 |
| Hemorragia e Coagulopatia Induzida pelo Trauma..... | 9 |
| Fisiopatologia da Coagulopatia Induzida pelo Trauma..... | 11 |
| Diagnóstico laboratorial da Coagulopatia Induzida pelo Trauma..... | 14 |
| Abordagem à Hemorragia Maciça e Coagulopatia Induzida pelo Trauma..... | 15 |
| Antifibrinolítico e Trauma – o papel do Ácido Tranexâmico..... | 17 |
| Aplicação do Ácido Tranexâmico a protocolos de trauma no mundo..... | 21 |
| Protocolo do Ácido Tranexâmico na Urgência do CHLN-HSM..... | 23 |
| Objectivos | 24 |
| Material e métodos | 25 |
| Resultados | 25 |
| Caracterização da amostra..... | 27 |
| Efeitos do TXA na mortalidade e transfusão..... | 33 |
| Estratificação do risco – possíveis factores preditores no risco de mortalidade..... | 34 |
| Adesão ao Protocolo TXA e factores de influência..... | 40 |
| Discussão | 43 |
| Conclusão | 46 |
| Bibliografia | 47 |
| Anexo 1 – Algoritmo para abordagem à transfusão maciça..... | -- 54 |
| Anexo 2 – Algoritmo de tromboelastometria rotacional /ROTEM..... | 55 |
| Agradecimentos | 56 |

Índice de Abreviaturas

AIT - Acidente Isquémico Transitório

aPTT – “*activated Partial Thromboplastin Time*”

ARDS – “*Acute Respiratory Distress Syndrome*”

CE – Concentrado de Eritrócitos

CHLN – Centro Hospitalar Lisboa Norte

CID - Coagulação Intravascular Disseminada (ou Coagulopatia de Consumo)

CIT – Coagulação Induzida por Trauma

CRASH 2 – “*Clinic Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage*”

DALY – “*Disability-Adjusted Life Year*”

DGS - Direcção Geral de saúde

ESICM – “*European Society of Intensive Care Medicine*”

FC - Frequência Cardíaca

FIX – Factor IX

FR – Frequência Respiratória

FT- Factor Tecidual

FVII – Factor VII

FX – Factor X

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

GCS – “*Glasgow Coma Scale*”

HIV/SIDA – Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HSM – Hospital de Santa Maria

INE – Instituto Nacional de Estatística

ISS – “*Injury Severity Score*”

LY30 - Percentagem do coágulo lisada ao fim de 30 minutos

MATTER – “*Military Application of Tranexamic Acid for Trauma Retrospective Study*”

MFTR – Metiltetrahidrofolato reductase

PA – Pressão Arterial

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PATCH – “*Pre-hospital Anti-fibrinolytics for Traumatic Coagulopathy and Haemorrhage*”

PDF – Produtos de Degradação do Fibrinogéneo

PFC – Plasma Fresco Congelado

PROMMT - *“Prospective, Observational, Multicenter, Major trauma Transfusion study”*

ROTEM – Tromboelastometria

SNC- Sistema Nervoso Central

STAAMP- *“Study of Tranexamic Acid during Air Medical Prehospital Transport”*

SR – Sala de Reanimação

SUC – Serviço de Urgência Central

TACTIC- *“Targeted Action for Curing Trauma Induced Coagulopathy”*

TCE – Traumatismo crâneo-encefálico

TEG - Tromboelastografia

TEP- Tromboembolismo Pulmonar

TP - Tempo de Protrombina

t-PA – Ativador do Plasminogénio tecidual

TRALI – *“Transfusion Related Acute Lung Injury”*

TVP -Trombose Venosa Periférica

TXA-Ácido Tranexâmico

VMER – Viatura Médica de Emergência e Reanimação

VVT -Via Verde Trauma

Resumo

Introdução: A hemorragia do trauma é uma importante causa de morte previsível, correlacionando-se com a coagulopatia induzida pelo trauma (CIT) e a presença de hiperfibrinólise. O TEG/ROTEM é o método de eleição para diagnóstico da CIT. A abordagem à hemorragia e CIT passa hoje pela utilização de ácido tranexâmico (TXA), mas discute-se a melhor forma de inclusão nos protocolos e a taxa de adesão ainda é baixa.

Objectivo: Analisar o efeito do TXA na população de trauma do CHLN-HSM identificando factores para a estratificação do risco; analisar se a taxa de adesão é adequada e variáveis que influenciam a activação do protocolo.

Metodologia: Selecionámos 100 doentes consecutivos com trauma e risco hemorrágico significativo, entre Junho 2015 e Março 2016 que implicaram activação da Via Verde Trauma (VVT) do HSM. Analisámos correlações por teste de Fischer ou qui-quadrado para os *outcomes* mortalidade, transfusão e realização de TEG/ROTEM.

Resultados: O TXA relaciona-se com maior mortalidade. A PAS e a GCS têm correlação estatisticamente significativa com a mortalidade e transfusão. O protocolo TXA relaciona-se com maior mortalidade e o GCS correlaciona-se com a sua activação.

Conclusão: A PAS e GCS podem ser factores de estratificação do risco. O protocolo do TXA é aplicado aos doentes que mais poderão beneficiar, mas doentes com indicação podem não estar a activar a VVT.

Abstract

Introduction: Traumatic hemorrhage is an important cause of preventable death, influenced by trauma induced coagulopathy (TIC) and hiperfibrinolysis. The gold standard for diagnosis of TIC is TEG/ROTEM. Nowadays approach to hemorrhage and TIC contemplates the use of TXA, but discussion remains about the best way to include TXA in protocols and adhesion rates are low.

Goal: To analyze the effect of TXA in the HSM trauma population and to identify haemorrhagic risk stratification factors. To analyze whether adhesion rate is adequate and variables that influence protocol activation.

Methods: We selected 100 consecutive patients with trauma and significant bleeding risk between June 2015 and March 2016 that involved activation of Via Verde Trauma (VVT) CHLN-HSM. Correlation was investigated by Fischer's test or qui-square test for mortality, transfusion and TEG/ROTEM performance outcomes.

Results: TXA relates to higher mortality. SBP and GCS correlate with mortality and transfusion with statistical significance. TXA protocol relates with higher mortality and GCS correlates with protocol activation.

Conclusion: SBP and GCS may be haemorrhagic risk stratification factors. TXA protocol is being applied to patients who would benefit the most, but some patients with indication may be left out by not activating the VVT.

Introdução

Trauma e hemorragia – Uma perspectiva mundial

O trauma é uma importante causa de morbimortalidade no mundo, sendo a 2^a causa de morte na faixa etária dos 5 aos 45 anos e a 4^o causa de morte a nível global (ultrapassando a taxa de mortalidade conjunta da pandemia HIV/SIDA, Tuberculose e Malária). Estimam-se anualmente cerca de 4 milhões de mortos e dezenas de milhões de indivíduos com incapacidade permanente como resultado de um trauma, ⁽¹⁾ sendo que 90% das vítimas provêm de países subdesenvolvidos. ⁽²⁾

Na Europa ocorrem cerca de 800 000 vítimas de trauma anualmente (cerca de 9% de todas as mortes por causas externas) e mais de 20 000 (14%) de indivíduos ostentam sequelas definitivas ⁽³⁾.

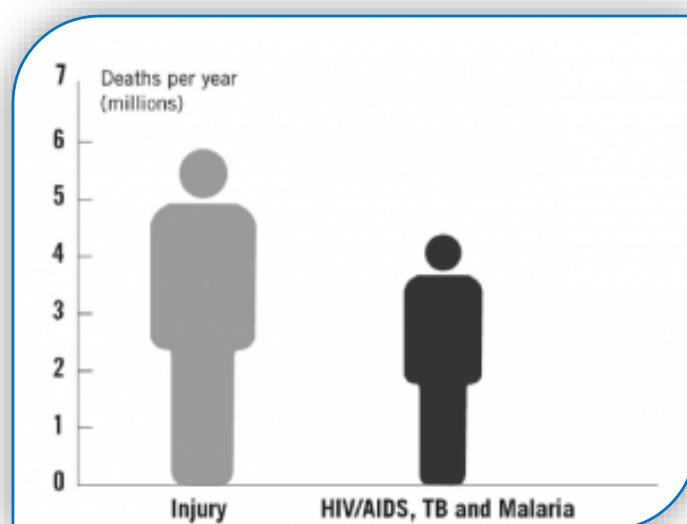


Figura 1 – Epidemiologia mundial da mortalidade por trauma, HIV/SIDA, tuberculose e malária até aos 45 anos (Brohi et al, 2003) ⁽¹⁴⁾

A 1^a causa de morte acidental no mundo pode ser atribuída aos acidentes de viação, responsáveis por cerca de 1/3 do trauma mundial e com um impacto de 76 milhões de DALY (*Disability-Adjusted Life Year*) tanto em países desenvolvidos como em países subdesenvolvidos. ^(4,5). Já os actos intencionais de violência são responsáveis por cerca de 1 milhão de mortes anualmente. ⁽⁴⁾

Em Portugal os dados mais recentes são de 2013 e apresentam uma taxa de mortalidade padronizada por causas externas de mortalidade por 100 000 habitantes de

28.1%. Dentro das causas de morte externa os acidentes de transporte constituem cerca de 6.2%, o suicídio contribui com 7.8% e as agressões representam uma percentagem residual ⁽⁶⁾.

Estudos efectuados a nível mundial alertam para a ocorrência de cerca de 44% das mortes já na Unidade Hospitalar para onde o doente é transportado após o trauma e quase 50% dentro das seis horas após a admissão.

A hemorragia traumática é responsável por cerca de 30-45% das mortes enquanto as lesões do SNC e a falência multiorgânica provocam a quase totalidade das restantes. ^(7,8)

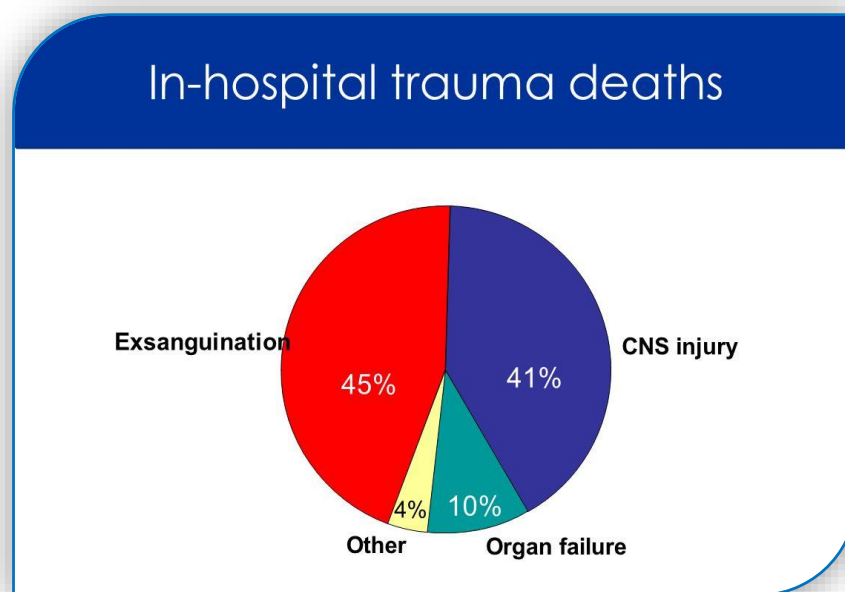


Figura 2- Epidemiologia das mortes intra-hospitalares por trauma (Suaia, A, Moore, FA, Moore, EE et al., 1995) ⁽⁸⁾

Estes dados realçam assim a importância de uma intervenção precoce e mais eficaz sobre a entidade “Doença-Trauma” e estabelecem que a falha em iniciar tratamento imediato da hemorragia é a causa de morte mais comum e passível de ser evitada nos doentes traumatizados. ⁽⁹⁾

Hemorragia e Coagulopatia Induzida pelo Trauma

Não existe uma definição universal de hemorragia maciça, o que dificulta a comparação dos resultados dos estudos, sendo uma proposta defini-la como a perda de 100% do volume sanguíneo corporal em 24h, a perda de 50% em 3h ou a perda de 150ml/h ou 1.5ml/kg/h em 20 minutos. ⁽¹⁰⁾ Outra proposta de definição implica a necessidade de transfusão de 10 unidades de sangue em 24h. ⁽¹¹⁾

A CIT ocorre após a lesão traumática e o quadro de choque, acompanhada por uma “ tempestade “de eventos inflamatórios e de alterações no processo de coagulação que conduzem a uma incapacidade do processo hemostático habitual do organismo ⁽¹²⁾.

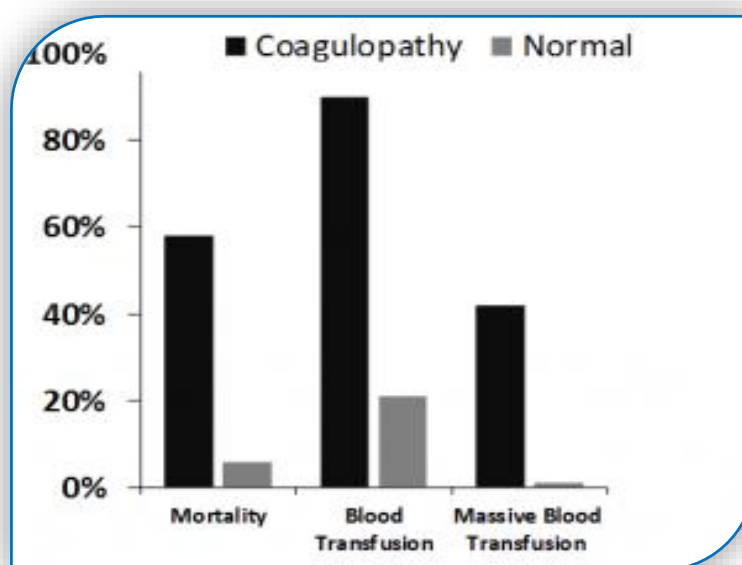


Figura 3 – Influência da CIT na mortalidade, transfusão e transfusão maciça (Brohi et al, 2003) ⁽¹⁴⁾

A CIT pode ser definida como uma disfunção dos processos de coagulação, anticoagulação e fibrinólise fisiológicos, apresentando-se como uma hemorragia difusa microvascular não compressível de feridas, mucosas e locais de punção por cateter. ⁽¹³⁾

Classicamente, seriam múltiplos os factores desencadeantes de coagulopatia num doente com trauma. ^(14, 15)

A coagulopatia de diluição pode ser desencadeada pela transfusão de grandes quantidades de fluidos cristalóides ou colóides durante as fases iniciais da reanimação do traumatizado, levando à diluição dos factores de coagulação e das plaquetas por administração de fluidos. ^(16,17, 18)

A coagulopatia de consumo ocorre posteriormente à activação massiva da cascata da coagulação e tem como consequência imediata a perda da capacidade fisiológica procoagulante. ^(11,19)

A politransusão, efectuada com a intenção de repor rapidamente a volémia perdida, causa ou agrava a hipotermia e a acidose do doente traumatizado, acarretando hipercaliémia, intoxicação por citratos e hipocalcémia. ⁽²⁰⁾

A hipotermia, classicamente apontada como principal causa de coagulopatia no choque traumático, é responsável por disfunção plaquetária severa e bloqueio enzimático das reacções fisiológicas da coagulação. ⁽²¹⁾

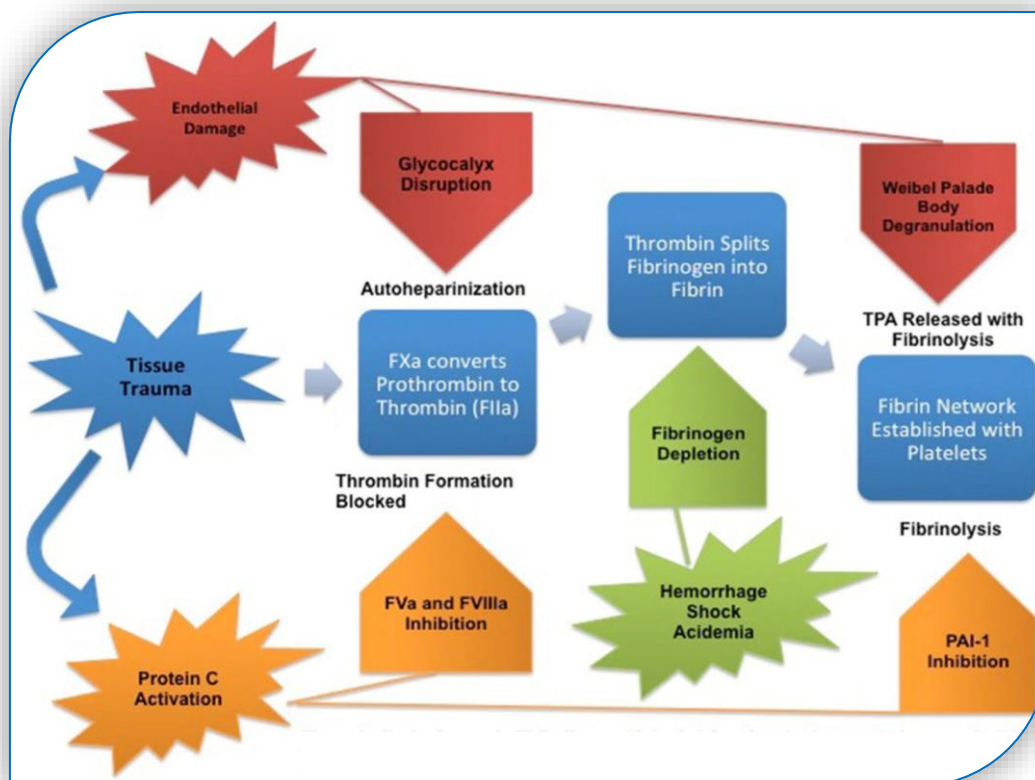


Figura 4- Coagulopatia induzida pelo trauma - lesão endotelial (Simmons, J., Pittet, J.-F., & Pierce, B., 2014) ⁽²⁴⁾

A acidose, traduzida pelos valores de pH, representa um factor prognóstico da gravidade das coagulopatias, sendo que a actividade enzimática do complexo FT/FVII pode diminuir até 90% com pH=7.

Quanto à gravidade da lesão, está também relacionada com o aparecimento e/ou agravamento da coagulopatia no trauma, sendo que os traumatismos cranianos com

lesão cerebral, as fracturas com exposição óssea e a presença de líquido amniótico aumentam a probabilidade de embolia gorda, além de serem fontes de tromboplastinas, conterem grande quantidade de FT e poderem causar CID aumentando deste modo o consumo de factores da coagulação.⁽²¹⁾

Finalmente, a hiperfibrinólise precoce: alguns doentes com trauma e instabilidade hemodinâmica graves desenvolvem CIT apenas minutos após o trauma, o que aumenta a hemorragia exsanguinante e leva a índices dramáticos de morbi e mortalidade. Estima-se a ocorrência deste tipo de hemorragia difusa por CIT em 20-30% dos doentes traumatizados graves⁽²²⁾, embora menos de 10% tenham CIT severa.⁽²³⁾ Para doentes com o mesmo ISS, a mortalidade poderá atingir o dobro nos que apresentam CIT⁽¹⁴⁾.

Fisiopatologia da Coagulopatia Induzida pelo Trauma

A interpretação clássica do processo de coagulação contemplava a existência de duas vias: a via extrínseca, que implicava o FT e o Factor VII, e a via intrínseca envolvendo os Factores XII, XI, IX VIII e V⁽²⁵⁾

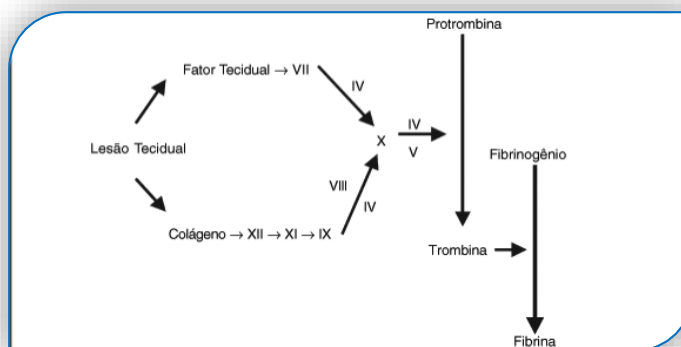


Figura 5 - Esquema clássico da Cascata da Coagulação (Jimenez et al., 2010)⁽²⁶⁾

Actualmente sabemos que estas duas vias não funcionam como sistemas paralelos e independentes, estando demonstrado que o complexo FT/FVIIa da via extrínseca activa outros factores em ambas as vias., criando-se assim uma via comum.^(25,27) Esta ideia, combinada com uma melhor compreensão da função das plaquetas, originou aquilo que é denominado o modelo celular da coagulação.⁽²⁸⁾

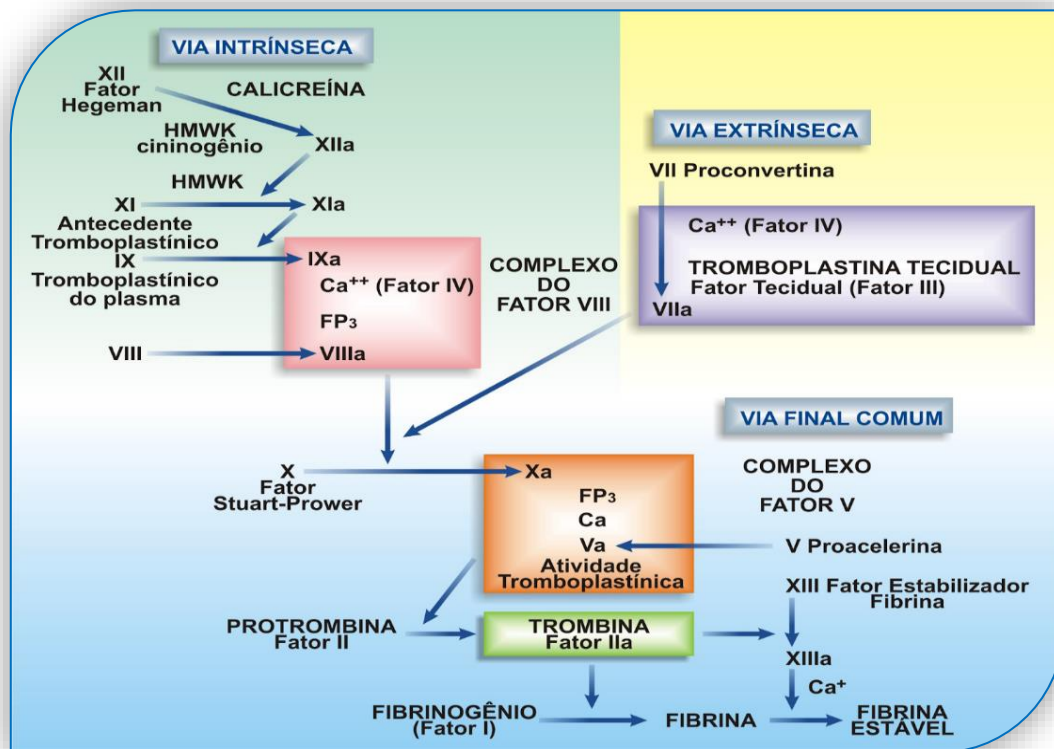


Figura 6 – Novo modelo da cascata de coagulação (Hoffman M., 2005) ⁽²⁵⁾

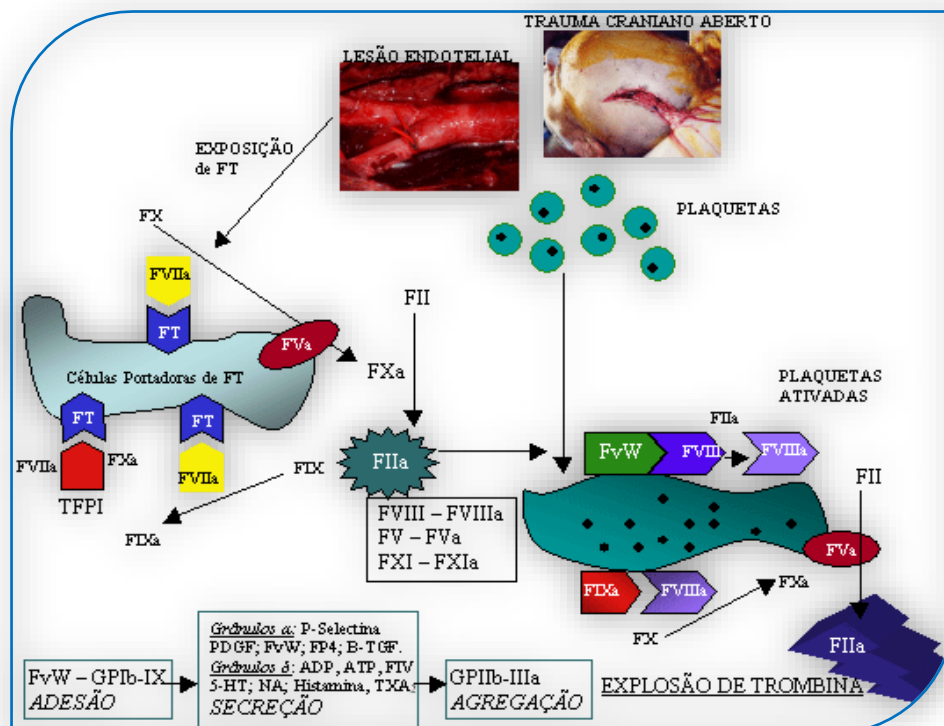


Figura 7 – Iniciação da cascata de coagulação pelo trauma (Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA, 2004) ⁽³¹⁾

Neste modelo, o complexo FT/ FVIIa actua de forma directa e indirecta através do FIX, activando o FX e transformando pequenas quantidades de protrombina em trombina. Esta associa-se ao cálcio e fosfolípidos provenientes das plaquetas e inicia um processo de “retroalimentação” activando depois os F XI,IX,VIII e V.

Na fase final, geram-se de forma explosiva grandes quantidades de trombina e fibrina, que se polimerizam para estabilizar o coágulo inicial de plaquetas num coágulo mais firme de fibrina. (30,31, 32)

Outro processo fundamental da coagulação é a fibrinólise, cuja função será eliminar os coágulos de fibrina durante o processo de cicatrização, bem como evitar a trombose removendo coágulos intravasculares. O efector final deste sistema é a plasmina (produzida a partir do plasminogénio) capaz de degradar a fibrina em produtos de degradação do fibrinogénio (PDF) e D- Dímeros. (33)

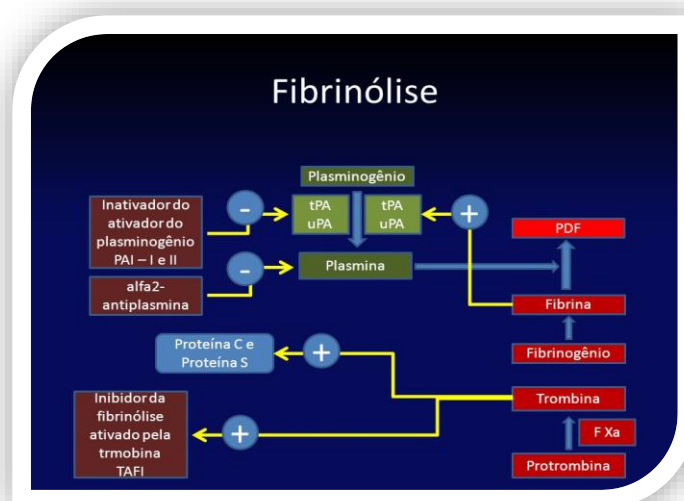


Figura 8 – Processo de fibrinólise (Salooja N. et al., 2001) (33)

Por outro lado, a plasmina pode ser rapidamente inactivada pela enzima $\alpha 2$ antiplasmina, o que evita, em condições fisiológicas, uma fibrinólise sistémica. (33)

Enquanto a dissolução regulada do coágulo (fibrinólise) representa uma resposta normal ao trauma e a actos cirúrgicos tendo o objectivo de manter os vasos sanguíneos patentes, a hiperfibrinólise (dissolução exagerada/exacerbada do coágulo) representa uma resposta extrema e não desejável do organismo. (24)

Num doente traumatizado podem ocorrer em separado ou simultaneamente processos de fibrinólise fisiológica, *stop* fibrinolítico e hiperfibrinólise.⁽³⁴⁾

Um estudo recente abrangendo doentes com ISS superior a 15 demonstrou que 64% dos doentes traumatizados apresentam fenómenos de *stop* fibrinolítico nos testes laboratoriais aos 30 minutos.

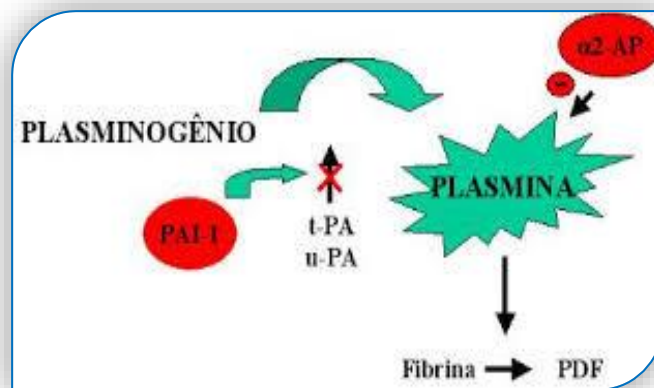


Figura 9 – Processo de fibrinólise e anti-fibrinólise (Salooja N. et al., 2001)⁽³³⁾

A distribuição da mortalidade neste estudo apresentava a forma de “U” invertido relativamente ao sistema fibrinolítico, significando que a menor percentagem de mortalidade (5%) correspondia ao grupo com fibrinólise fisiológica, 44% de mortalidade ao grupo com hiperfibrinólise e 26% ao grupo com *stop* do fenómeno fibrinolítico.

O estudo realça assim a importância de seleccionar cuidadosamente os doentes com trauma quando se pretender aplicar inibição externa do sistema fibrinolítico, em vez de utilizar terapêutica anti fibrinolítica indiscriminadamente⁽³⁴⁾.

Diagnóstico laboratorial da Coagulopatia Induzida pelo Trauma (CIT)

No doente com trauma e choque hemorrágico, pode ocorrer um aumento do TP e aPTT, sendo “poupadas” inicialmente as plaquetas e o fibrinogénio. No entanto, sabe-se também por estudos recentes que nem o aPTT nem o TP apresentam valor preditivo para a coagulopatia e não informam sobre a qualidade da estabilidade do coágulo, uma vez que só conseguem avaliar 3-5% da trombina gerada e o restante da trombina não é assim mensurado.⁽³⁵⁾

O TEG e o ROTEM são os testes laboratoriais considerados mais apropriados e exactos para fornecer a representação gráfica da formação e subsequente lise do coágulo, tendo adicionalmente a vantagem de serem rápidos, o que facilita a sua utilização em situações de emergência, nomeadamente em traumatologia. ^(36,37,38)

A TEG é a ferramenta laboratorial que permite medir as propriedades viscoelásticas do sangue, avaliando todas as fases do processo de coagulação (iniciação, formação, estabilização e lise do coágulo), e documentando ainda a interacção com as plaquetas e com as outras células sanguíneas. ⁽³⁹⁾

A CIT torna-se provável quando o TEG/ROTEM apresenta uma amplitude do coágulo de menos de 35mm em cinco minutos ⁽²⁴⁾ sendo que a detecção precoce das deficiências do coágulo tem valor prognóstico. ⁽⁷⁾

Adicionalmente, o TEG/ROTEM parece ser um bom preditor da necessidade de transfusão maciça, embora como marcador de hiperfibrinólise os estudos já apresentem resultados dissonantes: alguns dizem que este teste é um bom marcador de hiperfibrinólise em doentes com risco hemorrágico ⁽⁴⁰⁾, outros concluem que ele será apenas preditivo de hiperfibrinólise em contexto de hemorragia maciça. ⁽⁴¹⁾

Abordagem à Hemorragia Maciça no Trauma e CIT

Para um doente traumatizado em choque hemorrágico, por cada 3 minutos na Sala de Reanimação sem ser conseguida identificação e controle da hemorragia, aumenta 1% a mortalidade, sendo assim facilmente compreensível a importância de conhecer cada vez melhor a fisiopatologia da CIT e investir em novas abordagens e fármacos que contribuam para diminuir a mortalidade no trauma. ^(42,43,44)

Até meados da década de 90, a ressuscitação do doente traumatizado com hemorragia grave implicava uso permissivo de soluções cristalóides, tal como a administração de elevados volumes de CE e PFC em espaços de tempo restrito.

Esta estratégia demonstrou desvantagens: as soluções colóides, apesar de serem melhores expansores plasmáticos, aumentam o risco de anomalias imunológicas, causam polimerização do fibrinogénio e afectam a estabilidade do coágulo. ⁽⁴⁵⁾; a transfusão de PFC tem risco de TRALI ^(22,46) e a desvantagem de ser difícil o acesso imediato (o PFC pode demorar até cerca de 45 minutos a estar disponível). ^(10, 17, 18)

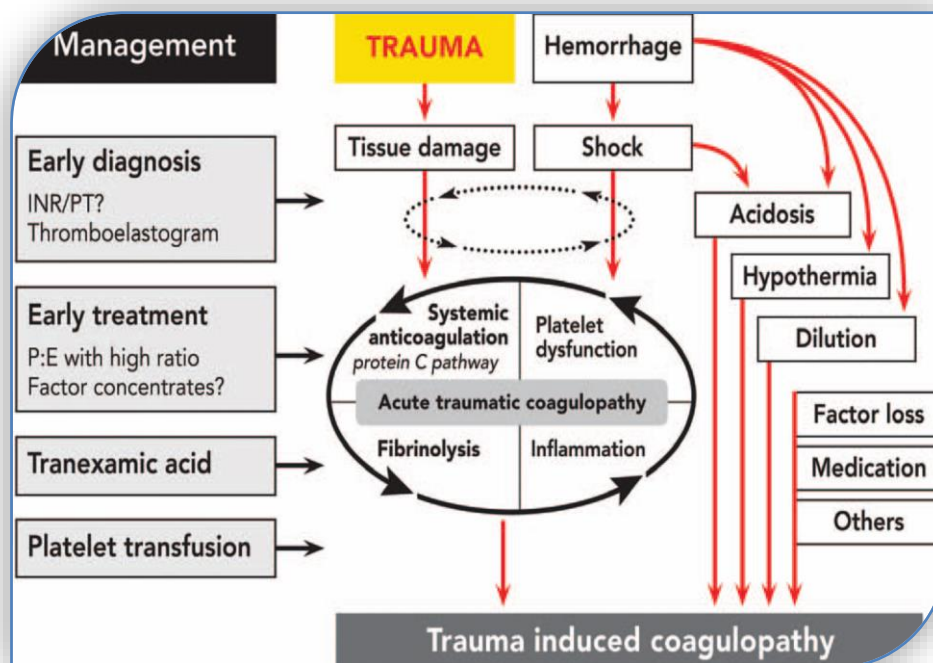


Figura 10 - Abordagem à CIT: uma integração com a fisiopatologia (Riou, B. P. (2013) (22)

Finalmente, elevados volumes de cristalóides, CE e PFC em espaços de tempo restrito são responsáveis por um acréscimo de complicações a médio e longo prazo no doente traumatizado, nomeadamente ARDS, falência multiorgânica e síndrome compartimental abdominal. ⁽⁴⁷⁾

Em adição a isto, estudos recentes como o PROMMTT revelaram que só se verificam benefícios na sobrevivência em doentes com CIT e hemorragia massiva quando é realizada a transfusão de grandes volumes num espaço de 6 horas, o que revela que as unidades de CE e PFC necessitam de elevado volume para surtir efeito na coagulopatia comparativamente com outras alternativas terapêuticas. ^(48, 17)

A compreensão celular e química da hipocoagulabilidade precoce pós trauma (segundo o Modelo Celular da Coagulação) tende nos últimos anos a afastar-se das teorias clássicas e mais simplistas da “tríade letal” (hipotermia, diluição e acidose). O modelo celular da coagulação, a íntima relação entre coagulação e processo inflamatório, a disfunção plaquetária, a disponibilidade do fibrinogénio ⁽⁴⁹⁾ e a importância do FT conduziram às teorias modernas que implicam a hipoperfusão e o trauma tecidual como os responsáveis major da CIT. ⁽²⁷⁾

É ainda recomendado nos últimos anos o tratamento da hemorragia major no trauma com Fibrinogénio nas situações em que a hemorragia se acompanhar de níveis plasmáticos de fibrinogénio inferiores a 150- 200mg/dl e/ou se verificar evidência laboratorial no TEG/ROTEM de deficiência funcional de Fibrinogénio ^(49, 50, 26)

Actualmente defende-se a ideia de uma ressuscitação *damage control*, o que significa restabelecer a estabilidade fisiológica do doente traumatizado em choque hemorrágico mantendo uma hipotensão permissiva (PAS-90/80 mm Hg) e procedendo à administração precoce de TXA, fibrinogénio, CE e PFC, a par da restrição do uso de cristalóides e colóides.⁽²³⁾ Weaver A. e Fries D, no ESICM 2016, *The Art of Trauma Resuscitation*, reafirmaram esta ideia e apresentaram resultados muito positivos.

Quanto ao rácio de transfusão dos vários produtos sanguíneos (CE, PFC e plaquetas), a evidência científica ainda não permitiu esclarecer qual será o mais adequado e não foi possível atingir um consenso, com centros a defender um rácio de 1:1:1 ⁽⁵¹⁾ e outros a defender um rácio mais elevado. ^(31,39).

Existem portanto duas correntes ideológicas quanto à abordagem e ressuscitação do doente com hemorragia maciça: abordagem por protocolo clínico vs. *point of care* orientado por TEG/ROTEM. ^(22,52, 53)

Antifibrinolíticos e Trauma – o papel do Ácido Tranexâmico (TXA)

Os antifibrinolíticos são fármacos que impedem o normal decorrer do processo de fibrinólise e aumentam a estabilidade do coágulo. Diminuem as perdas sanguíneas em cerca de um terço dos doentes com fibrinólise aumentada ou normal, não aumentam o risco de complicações per e pós-operatórias e permitem diminuir o volume necessário a transfundir (número de unidades). ⁽⁵⁴⁾ Paralelamente está descrita uma menor necessidade de cirurgia/reabordagem para controlo hemorrágico em 50% dos casos. ^(55,56)

Estes fármacos são ainda responsáveis pela diminuição do risco de morte por qualquer causa em cerca de 10% em doentes com elevado risco hemorrágico, sem estarem descritos resultados significativos a nível de eventos trombóticos. ⁽⁵⁷⁾



Fórmula: C₈H₁₅NO₂: 157,21 g/mol

Número CAS: 1197-18-8

Figura 11 – Estrutura molecular do Ácido Tranexâmico (por Vladivostok, M.)

O TXA foi descoberto em 1962 por Shosuke e Okamoto e é um sintético antifibrinolítico lisina-analógico, cujo mecanismo de acção consiste na inibição competitiva do plasminogénio e inibição não competitiva da plasmina em altas concentrações. É 6 a10 vezes mais potente que o ácido aminocapróico e aumenta a formação do trombo. ⁽⁵⁸⁾ Interfere ainda com a ligação do plasminogénio à fibrina, impedindo a sua ativação em plasmina e inibindo a fibrinogenólise induzida pelo t-PA. ^(5, 60)

Tem efeitos anti-inflamatórios, impedindo a ligação do plasminogénio a monócitos, macrófagos, neutrófilos e células endoteliais; impede que a plasmina aumente a expressão de leucotrienos, citocinas e degradação da matriz; inibe a activação de plaquetas e a libertação de grânulos pela interação da plasmina com a via do ácido araquidónico; e contraria a acção do t-PA como factor de edema perilesional. ⁽⁶¹⁾

São várias as aplicações já aprovadas e em estudo para o TXA, principalmente em contexto de cirurgia electiva (cirurgia do transplante, cardíaca ou ortopédica) e também em doenças não cirúrgicas. ⁽⁶²⁾

Quanto aos efeitos adversos, o mais preocupante é a ocorrência de convulsões, um efeito dose-dependente e que ocorre por ligação do TXA a receptores GABA no cérebro, provocando uma diminuição do seu efeito inibitório. Outros efeitos adversos relatados incluem reacções alérgicas, efeitos oculares e gastrointestinais. ^(58,63,64)

Embora não esteja provado que o TXA aumenta o risco de eventos trombóticos, é recomendada precaução com o uso concomitante de fármacos protrombóticos. ⁽⁶¹⁾ Quanto à ocorrência de AVC em indivíduos tratados com TXA, estudos revelam que este possa ter uma maior incidência em indivíduos com mutações no gene MFTR C677T. ⁽⁵⁸⁾

O primeiro grande estudo sobre a aplicação do TXA no contexto de trauma foi o CRASH-2, um ensaio clínico em larga escala controlado por placebo, que avaliou o efeito da administração de TXA em doentes traumáticos com risco significativo de hemorragia, quanto à ocorrência de morte, necessidade de transfusão e eventos vaso-oclusivos. ⁽⁶⁵⁾

Foram incluídos 20000 doentes com trauma apresentando hemorragia significativa (definida clinicamente como PAS menor que 90 mm Hg ou FC maior que 110 bpm) ou doentes com risco significativo de hemorragia e que não apresentassem contra-indicações.

O *follow-up* decorreu num período de 28 dias ou até à morte do doente se esta ocorresse antes disso.

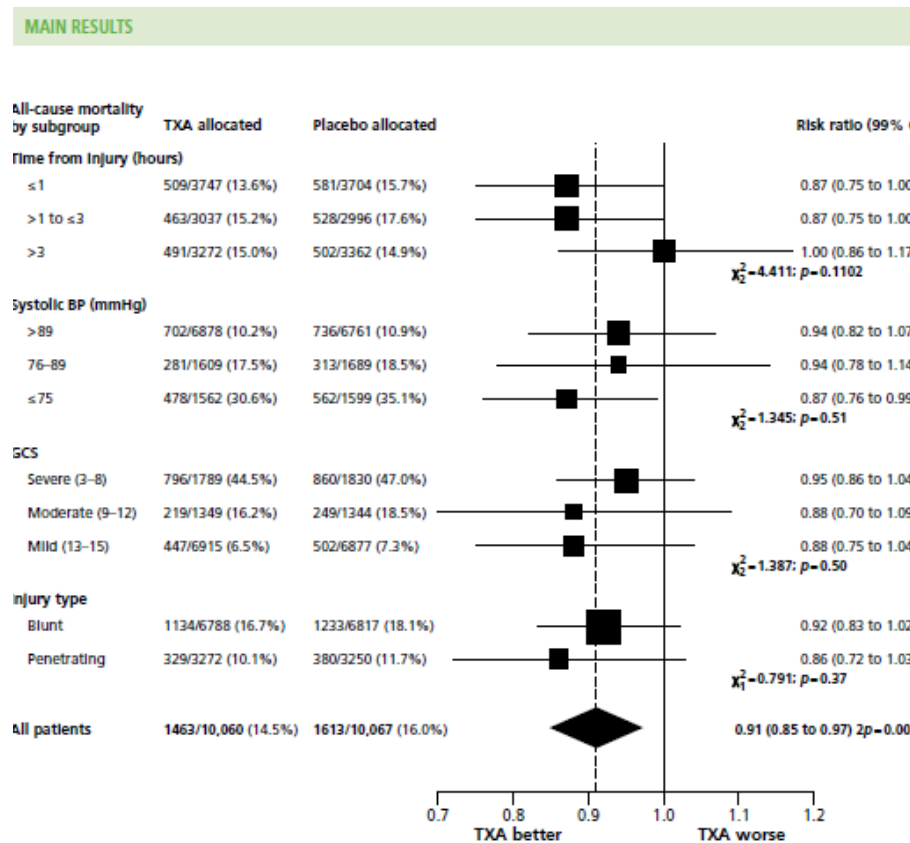


Figura 12 - Mortalidade por qualquer causa no CRASH-2 (Shakur & Roberts, 2010) ⁽⁶⁵⁾

As variáveis estudadas incluíram o sexo, idade, tempo decorrido desde a lesão, mecanismo do trauma, PAS, FC, FR, GCS e tempo de preenchimento capilar na admissão. Os *outcomes* médios foram a ocorrência de morte por qualquer causa, a

ocorrência de morte por tipo de causa, a ocorrência de eventos vaso-oclusivos e a necessidade de transfusão.

O estudo concluiu nos doentes a quem foi administrado TXA, o risco de mortalidade global e o risco de morte por hemorragia diminuíram significativamente e que o risco de eventos vaso-oclusivos não aumentou significativamente. Os melhores resultados verificam-se com administração de TXA dentro de 3 horas após trauma. ^(65,66)

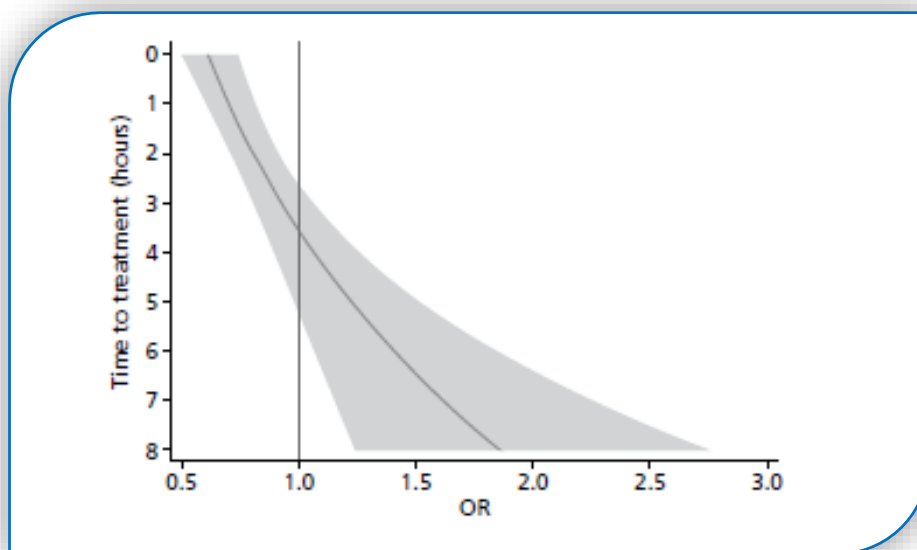


Figura 13 - Efeitos do tempo decorrido na morte por hemorragia no CRASH-2 (Shakur & Roberts, 2010) ⁽⁶⁵⁾

Já a necessidade de transfusão e o volume transfundido não diferiram significativamente do grupo placebo, sendo o efeito no volume transfundido justificado com base na dificuldade de estimar perdas, e ainda pelo facto de as transfusões serem realizadas muito cedo e pelo protocolo completo com TXA durar oito horas. ^(67,68,17,52)

Quanto à ausência de efeito na necessidade de transfusão, esta é justificada pelos autores pelo facto de existirem riscos de competição entre terapêuticas e pela possibilidade de, aumentando a taxa de sobrevivência, mais doentes terem a oportunidade de serem transfundidos. ⁽⁶⁷⁾

Alguns autores defendem que o facto de o TXA diminuir a morte por hemorragia mas não o volume transfundido poderá ser explicado por os efeitos major deste fármaco serem não o efeito antifibrinolítico e sim o efeito anti-inflamatório. ⁽⁶⁸⁾

Verificou-se ainda que o ISS do trauma (definido por PAS, FC e GCS) e o mecanismo de lesão (contuso ou penetrante), não influenciam a mortalidade nos doentes seleccionados. ⁽⁶⁹⁾

Após a publicação destes resultados e por ser barato, o TXA foi incluído na lista de fármacos essenciais da OMS e foi recomendada a sua inclusão em protocolos de trauma em todo o mundo. ^(70,71)

Estudos posteriores procuraram esclarecer dúvidas quanto à aplicabilidade do TXA conforme recomendada no CRASH-2, tendo em conta que este é um estudo que define hemorragia significativa com base apenas em parâmetros clínicos, que não tira conclusões acerca da CIT e no qual muitos dos centros escolhidos para constar do estudo provinham de países pouco desenvolvidos e com pouco acesso a terapêuticas avançadas, nomeadamente com sistemas de suporte pré-hospitalar inexistentes ou deficientes. ^(72,73).

Surge assim o MATTERS, que compara a morbimortalidade de dois grupos de doentes transfundidos, apenas um deles com TXA administrado. Neste estudo, verificou-se que o grupo com TXA teve melhores índices de sobrevivência e menor taxa de CIT. ⁽⁷⁴⁾

Para estudar o efeito específico de TXA em doentes com CIT surge posteriormente o estudo PATCH, ainda a decorrer. ⁽⁷⁵⁾.

Outro estudo, também ainda a decorrer, é o STAAMP, e pretende avaliar a aplicação de TXA em transporte aéreo pré-hospitalar. ⁽⁷⁶⁾

Paralelamente a estes, decorre um estudo para melhor esclarecimento da fisiopatologia da CIT, o TACTIC. ⁽⁴³⁾

Aplicação do TXA a protocolos de trauma no mundo

Provada a eficácia do TXA na redução da morte por hemorragia traumática e após a recomendação da sua inclusão nos protocolos de trauma, é necessário estudar qual a melhor maneira de aplicar estes resultados.

Começando pelo risco do doente, foram estudadas as variáveis que poderiam prever risco de morte, fossem elas fisiológicas, como a PA, preenchimento capilar, GCS, FC, FR; ou demográficas, como a idade, sexo, características da lesão (tipo de lesão e tempo decorrido desde a lesão).

Embora muitos protocolos só tenham em conta a PAS, por exemplo, a idade pode ser outro factor a incluir na estratificação do risco, podendo ser um factor igualmente agravante, em especial se tivermos em conta que a idade de doentes de trauma está a aumentar nos países desenvolvidos. ⁽⁶⁹⁾

Após o CRASH-2, foi reportado um elevado grau de entusiasmo para a inclusão de TXA nos protocolos a nível mundial, mas na prática uma baixa adesão *de facto* ao tratamento com TXA: por exemplo, no Reino Unido, em que a inclusão de TXA nos protocolos de trauma é muito elevada, poucos doentes transfundidos foram tratados com TXA. ⁽⁷⁷⁾

Outro aspecto controverso diz respeito à melhor maneira de incluir o TXA nos protocolos. Alguns defendem que a sua aplicação deve abranger todos os doentes em risco de morte por hemorragia e fazê-lo nas primeiras 3 horas pós trauma ⁽⁶⁶⁾ de forma preferencial no pré-hospitalar ou imediatamente após a admissão, sem recurso a análises laboratoriais. Outros defendem que a inclusão do TXA nos protocolos deve ser guiada pelo TEG/ROTEM. ^(44,59,75)

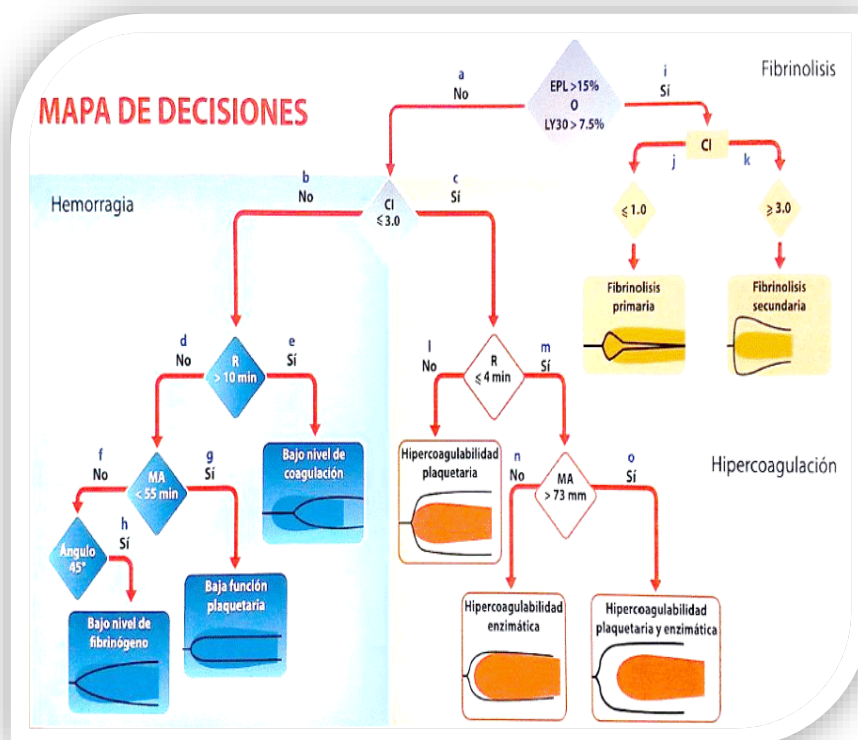


Figura 14 – Algoritmo de decisão do TEG/ROTEM (Egea-Guerrero, J. J.-A.- L.- D., 2014) ⁽⁴⁵⁾

A favor do tratamento com TXA com base apenas em critérios clínicos está o facto de até 5% dos doentes sem CIT objectivada pelo TEG/ROTEM morrerem de hemorragia e o facto de o LY30 (amplitude média do coágulo) só ter sensibilidade de 3%. Adicionalmente, verifica-se que existem muito mais doentes de baixo risco do que de alto risco, e portanto o benefício de tratar todos estes doentes, pode ser maior. ⁽⁵⁹⁾

A favor do tratamento com TXA com base no TEG/ROTEM está o facto de apenas uma pequena proporção de doentes com hemorragia traumática apresentar coagulopatia, bem como o facto de que nem todos os doentes com necessidade de transfusão apresentarem ou virem a desenvolver coagulopatias. Haverá assim interesse em seleccionar os doentes e não utilizar terapêutica anti fibrinolítica de forma indiscriminada. ⁽³⁴⁾

A terapêutica com TXA deve ser aplicada a doentes traumatizados que apresentem defeitos da fibrinólise, com base em análises com alta fiabilidade já demonstrada. ⁽⁷⁸⁾

Protocolo do TXA no SUC do Hospital de Santa Maria

A Norma nº 011/2013 de 30/07/2013 e actualizada a 28/10/2014 da Direcção Geral de Saúde ⁽⁷⁹⁾ e relativa ao protocolo de Transfusão Maciça comporta um algoritmo de decisão (^{Anexo 1}) que inclui a recomendação para terapêutica com TXA na Hemorragia Maciça e um algoritmo de tromboelastometria rotacional – ROTEM. (^{Anexo 2}). Desde Junho 2015 que o protocolo de trauma do HSM (Via Verde Trauma - VVT) inclui a utilização de TXA guiada por TEG/ROTEM.

Desde Junho 2015 que o protocolo de trauma do HSM (Via Verde Trauma - VVT) inclui a utilização de TXA guiada por TEG/ROTEM. Segundo este protocolo, todos os doentes com trauma maior com evidência de hemorragia ou doentes com trauma maior com risco de hemorragia significativa, e que portanto cumpriram critérios de Activação da VVT no HSM-CHLN, têm indicação para realização de testes viscoelásticos. Quando é demonstrada a existência de hiperfibrinólise, e se o tempo decorrido desde a lesão é inferior a 3 horas, é administrado TXA, obedecendo as doses às guidelines internacionais. Nas situações em que o doente iniciou TXA no pré hospitalar, prossegue ou suspende protocolo de acordo com resultados dos testes viscoelásticos TEG/ROTEM.

uma activação mais eficaz. Nesse sentido, procurámos estudar qual a influência do TXA nos *outcomes* clínicos da população de trauma com hemorragia do CHLN - HSM bem como analisar as variáveis dessa mesma população que poderiam condicionar os *outcomes* e contribuir para a estratificação do risco.

Como foi referido, apesar da elevada taxa de inclusão de TXA nos protocolos de trauma, a taxa de adesão reportada parece ser diminuta. Nesse sentido, procurámos também estudar se a taxa de adesão ao protocolo de TXA no HSM seria adequada e que factores poderiam influenciar a adesão ao protocolo e sua aplicação.

Material e Métodos

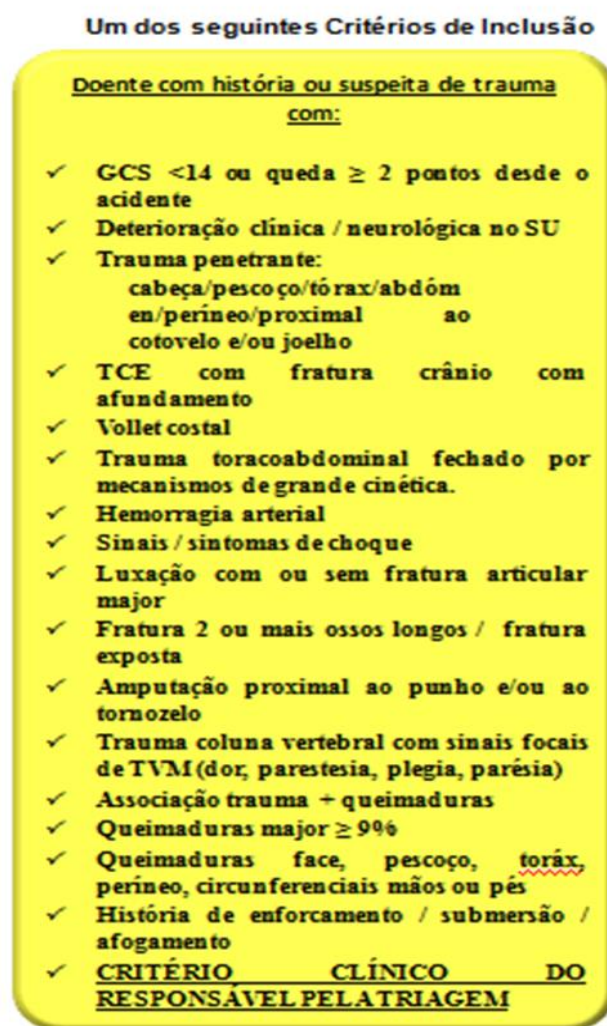


Figura 16 – Critérios de activação da VVT do SUC do HSM/CHLN

Foi realizada uma análise retrospectiva de 174 doentes consecutivos entre Junho de 2015 e Março de 2016 no SUC do CHLN-HSM, com trauma major com evidência de hemorragia ou risco hemorrágico elevado, passíveis de necessitar de terapêutica com TXA e que motivaram activação da Via Verde Trauma (VVT). Exluímos 38 por se referirem a doentes com idade inferior a 18 anos, 6 grandes queimados, 22 traumatismos craneoencefálicos isolados, 3 traumatismos vertebro-medulares isolados, 1 *degloving* do membro superior e ainda 4 por os processos não conterem informação suficiente.

A amostra final de 100 casos foi analisada para as seguintes variáveis: idade, sexo, mecanismo e

causa do trauma, proveniência, realização de TEG/ROTEM, administração de TXA, necessidade de transfusão de CE e número de unidades, transfusão de outros produtos sanguíneos, ocorrência de morte (até aos 28 dias após o trauma), ocorrência de fenómenos tromboembólicos (AVC, AIT, TEP, TVP) e medicação crónica com efeitos na coagulação.

Os resultados da caracterização desta amostra são apresentados em números absolutos.

O efeito da terapêutica com TXA foi analisado definindo o *outcome* primário como a mortalidade até aos 28 dias após trauma e o *outcome* secundário como a necessidade de transfusão). Foi utilizado o teste de Fischer para obtenção de correlação, *odds ratio* e *valor-p*.

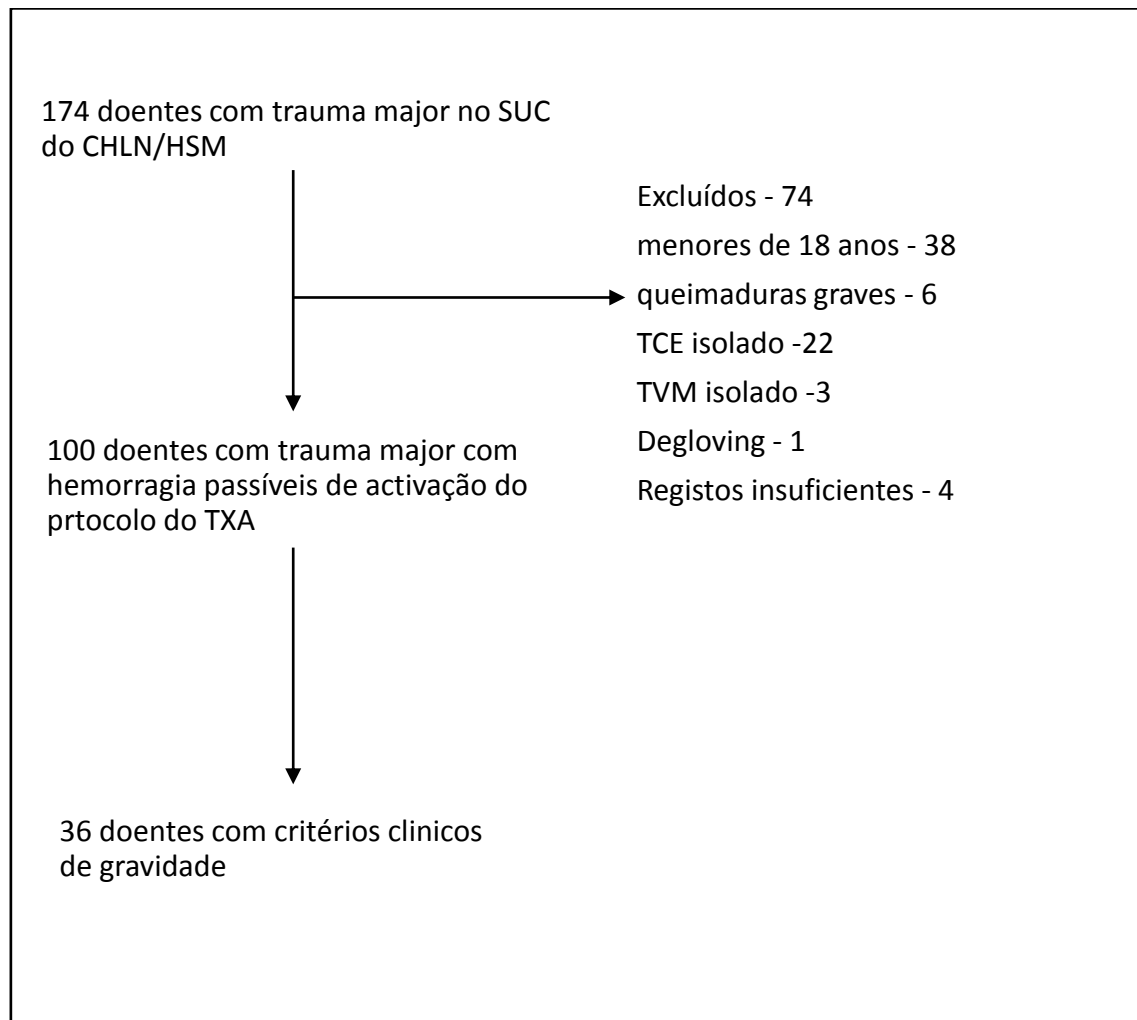


Figura 17 - Metodologia

A influência dos vários factores na estratificação do risco, foi avaliada definindo com *outcome* primário a mortalidade até aos 28 dias após trauma e como *outcome*

secundário a necessidade de transfusão, verificando-se a sua correlação através do teste de Fischer e/ou teste do qui-quadrado conforme aplicável, e de acordo com as seguintes variáveis: idade, sexo, causa, mecanismo, proveniência, PAS, FC, GCS, FR.

Finalmente, analisou-se também a adesão ao protocolo do TXA no SUC do CHLN –HSM. Neste contexto, foram seleccionados da amostra global 36 doentes com critérios de gravidade por parâmetros clínicos (PAS menor que 90 ou FC maior que 100) e comparámos a taxa de realização de TEG/ROTEM através de teste de Fischer e qui-quadrado. Avaliámos as variáveis que poderiam ter tido influência na activação do protocolo de TXA, definindo como *outcome* primário a realização de TEG/ROTEM e a existência de correlação por teste de Fischer e qui-quadrado para as seguintes variáveis: idade, sexo, PAS, GCS, FC, FR e hora de entrada no SUC.

Resultados

Caracterização da amostra

A nossa amostra é constituída por doentes entre os 18 e os 89 anos (**Gráfico 1**), predominando o sexo masculino sobre o feminino (**Gráfico 2**), e os mecanismos de trauma contuso (**Gráfico 3**)

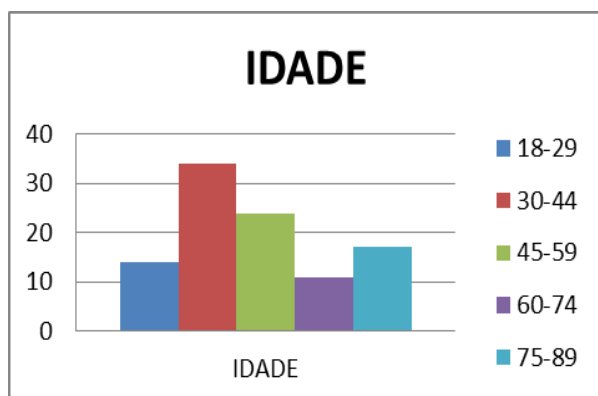


Gráfico 1 - Distribuição por idade (18-29: 14, 30-44: 34, 45-59: 24, 60-74: 11, 75-89: 17)

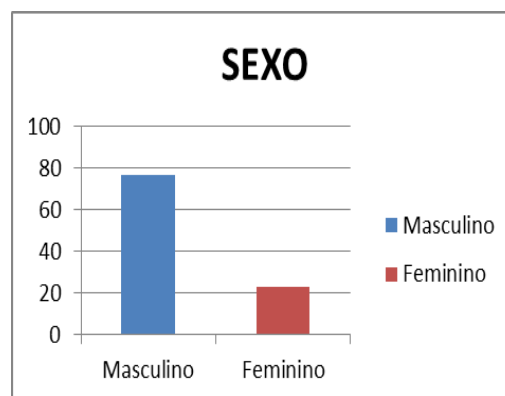


Gráfico 2 - Distribuição por sexo (masculino: 77, feminino: 23)

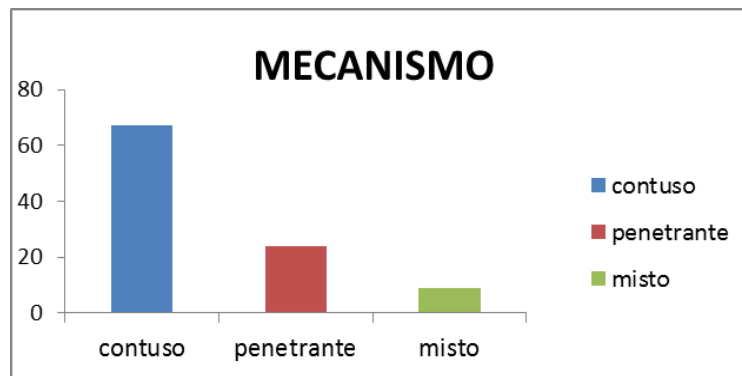


Gráfico 3 - Distribuição da amostra por mecanismo do trauma (contuso: 67, penetrante: 24, misto: 9)

Os acidentes de viação e os atropelamentos representam a causa maioritária das admissões, sendo as tentativas de suicídio e as agressões com arma branca ou de fogo grupos com representação semelhante. Os acidentes de trabalho têm escassa representação, inclusive inferior ao conjunto referido como trauma diverso que inclui quedas não especificadas, quedas da própria altura ou motivadas por causa médica, acidentes escolares e desportivos e mordeduras de animais (**Gráfico 4**).

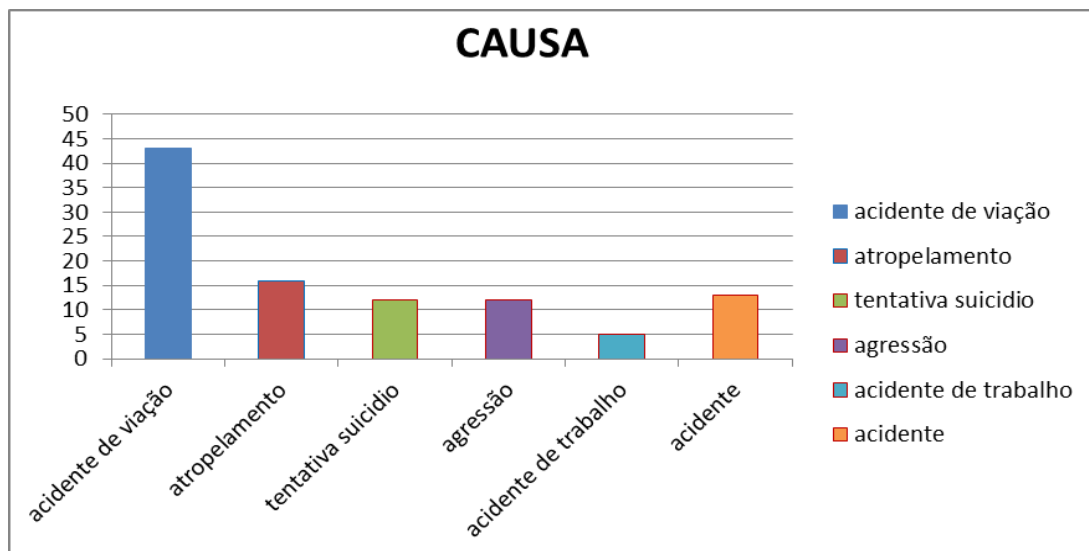


Gráfico 4 - Distribuição da amostra por situação causal do trauma (acidente de viação: 43, atropelamento: 16, tentativa de suicídio: 12, agressão: 12, acidente de trabalho: 5, acidente: 13)

A maioria dos casos incluídos na nossa amostra foram transportes primários e efectuados pela viatura da VMER de Santa Maria ou foram helitransportados por VMER's diversas a partir de Hospitais Distritais ou do local do acidente. O transporte por ambulâncias de Bombeiros e próprios meios representam valores residuais. (**Gráfico 5**).

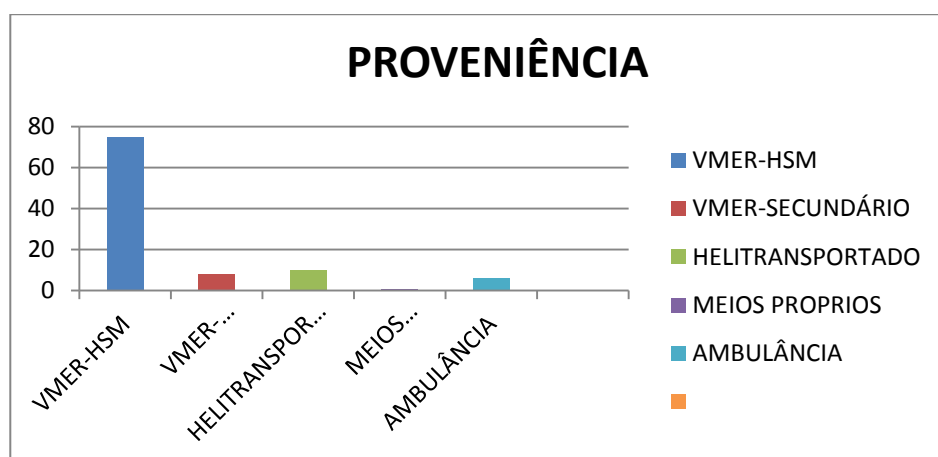


Gráfico 5 – Distribuição da amostra por proveniência (VMER-HSM: 75, VMER-secundário: 8, Helitransportado: 10, Meios próprios: 1, Ambulância: 6)

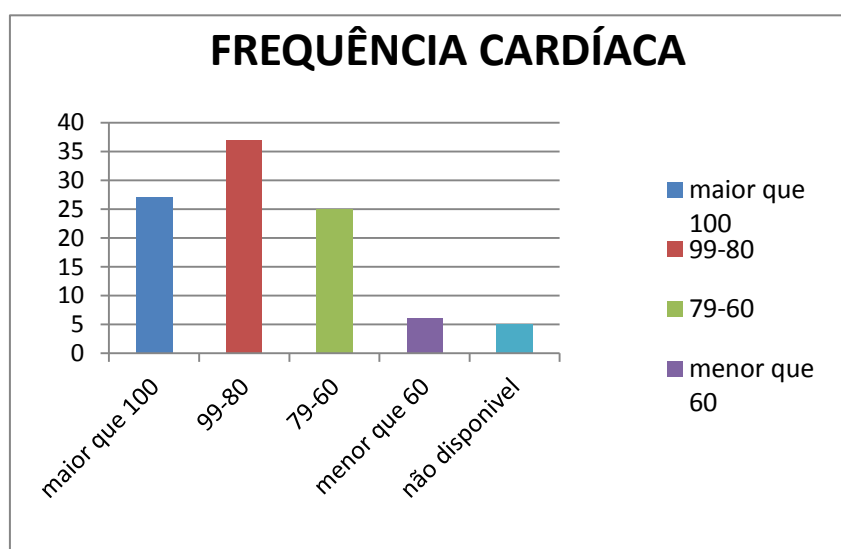


Gráfico 6 - Distribuição da FC na amostra na admissão (FC \geq 100: 27, FC 99-80: 37, FC 79-60: 25, FC< 60: 6, não disponível: 5)

Quanto aos parâmetros clínicos da avaliação primária na Sala de Reanimação, a maioria dos doentes apresentava-se taquicárdico, apenas um deles foi admitido em assistolia e em 4 deles não foi possível encontrar registo da FC (**Gráfico 6**).

A avaliação da PAS, revela que a maioria dos doentes da nossa estava normo ou hipotenso. (**Gráfico 7**).

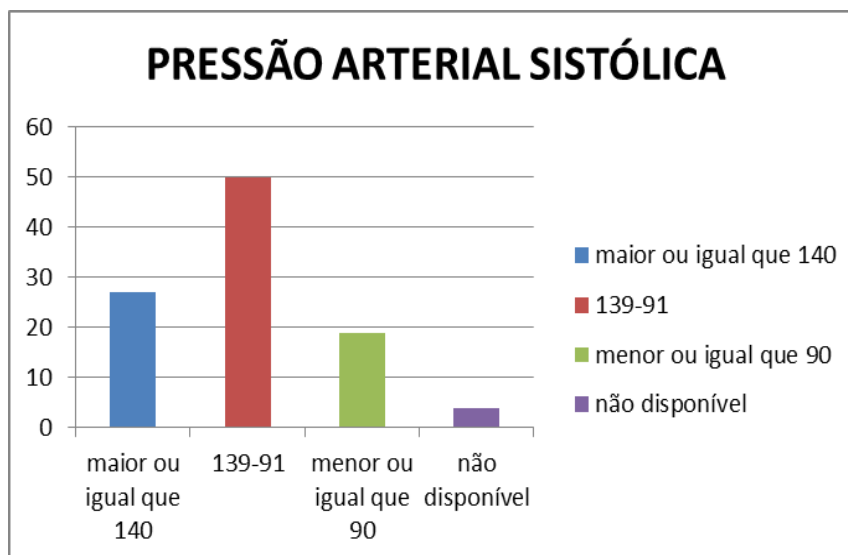


Gráfico 7 - Distribuição da PAS da amostra na admissão (PAS \geq 140: 27, PAS 139-91: 50, PAS \leq 90: 19, não disponível: 4)

Apesar de predominarem os doentes eupneicos, em 23 dos processos não foi possível encontrar registo do parâmetro FR, pelo que esta variável teve que ser excluída do nosso estudo (**Gráfico 8**).

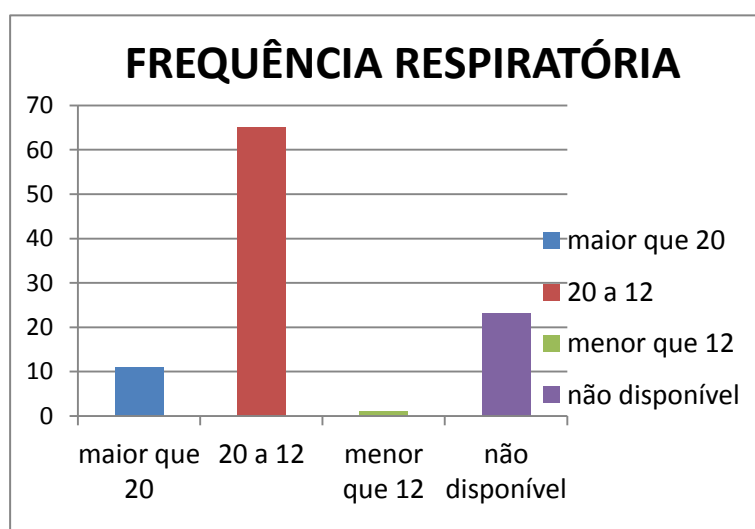


Gráfico 8 - Distribuição da FR da amostra na admissão (FR $>$ 20: 11, FR 20-12: 65, FR $<$ 12: 1, não disponível: 23)

A Escala de Coma de Glasgow da maioria dos doentes tem valores entre 9 e apenas num caso não foi possível encontrar registo. (**Gráfico 9**).

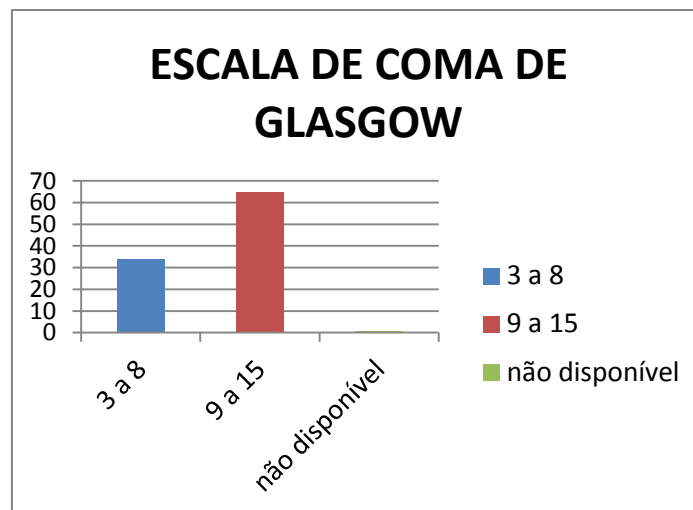


Gráfico 9 - Distribuição de GCS da amostra na admissão (GCS 3-8: 34, GCS 9-15: 65, não disponível: 1)

Os testes viscoelásticos TEG/ROTEM foram efectuados num número superior de doentes àqueles a quem foi administrado TXA (**Gráfico 10 e 11**).

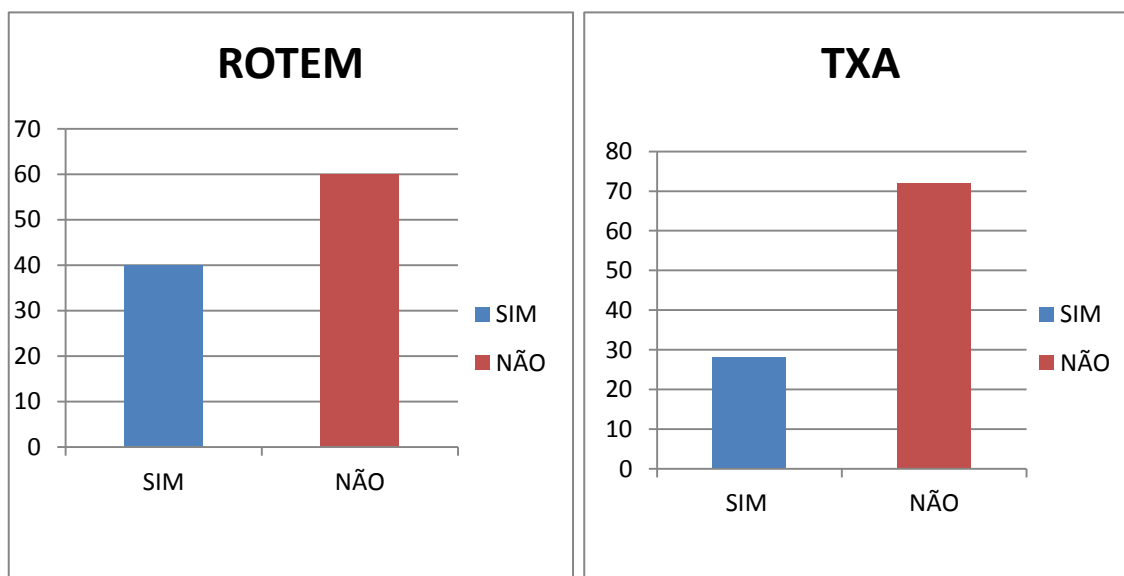


Gráfico 10 - Distribuição da amostra de acordo com a realização de TEG/ROTEM (sim: 40, não: 60)

Gráfico 11 - Distribuição da amostra de acordo com a realização de terapêutica com TXA (sim: 28, não: 72)

A transfusão de UCE na admissão foi necessária em apenas um quarto da amostra (**Gráfico 12**), verificando-se uma tendência decrescente no número de UCE: a maioria dos doentes traumatizados fez apenas uma UCE na admissão (**Gráfico 13**).

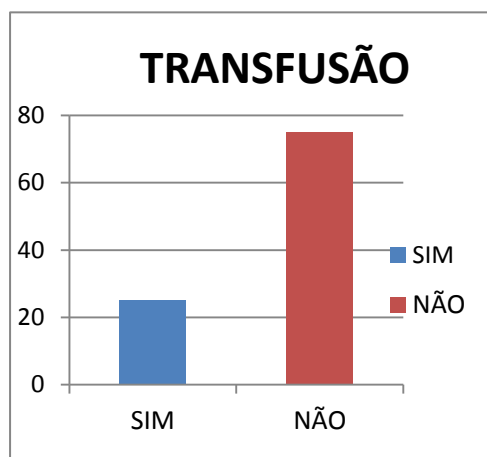


Gráfico 12 - Distribuição da amostra por necessidade de realizar transfusão de CE (sim: 25, não: 75)

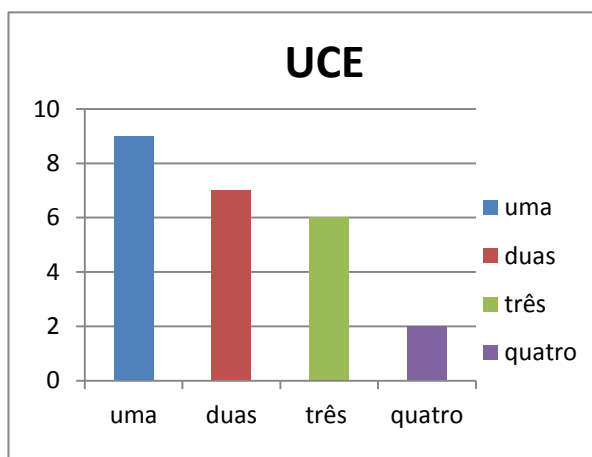


Gráfico 13 - Distribuição da amostra por necessidade de realizar transfusão de CE (uma: 9, duas: 7, três: 6, quatro: 2)

O fibrinogénio foi o produto sanguíneo mais administrado após TEG/ROTEM, seguido do PFC, plaquetas e por fim *Octaplex*. (**Gráfico 14**).

Uma minoria dos doentes estaria sob toma prévia e regular de fármacos com efeito na hemostase como anticoagulantes e antiagregantes. (**Gráfico 15**)

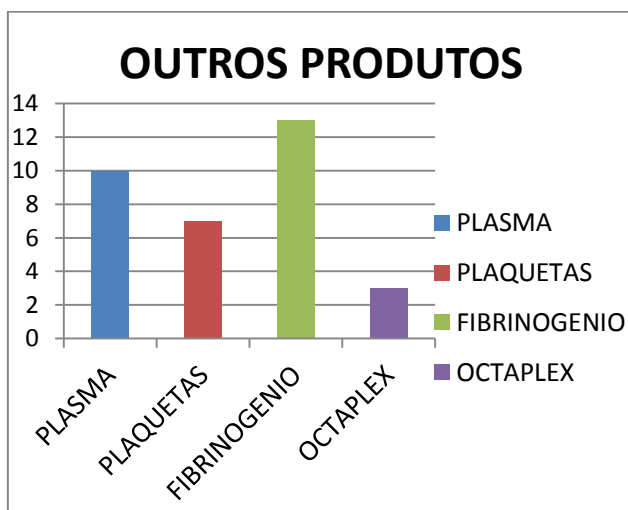


Gráfico 14 - Transfusão com outros produtos (plasma: 10, plaquetas: 7, fibrinogénio: 13, octaplex: 3)

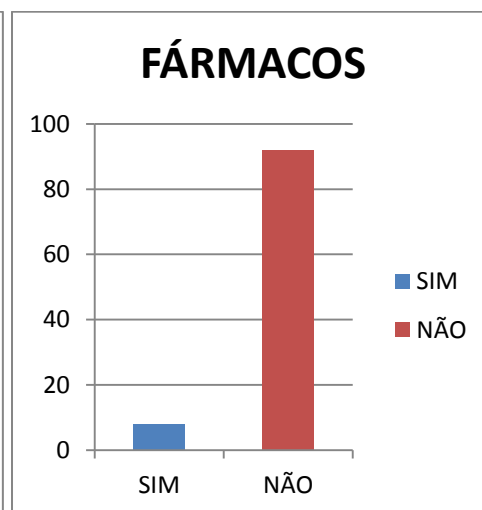


Gráfico 15 – Utilização na amostra de fármacos que interferem com a hemóstase (sim:8, não: 92)

A maioria dos doentes sobreviveu (**Gráfico 16**) e os que tiveram complicações tromboembólicas documentadas (AVC, AIT, TEP e TVP) representam um valor residual (**Gráfico 17**).

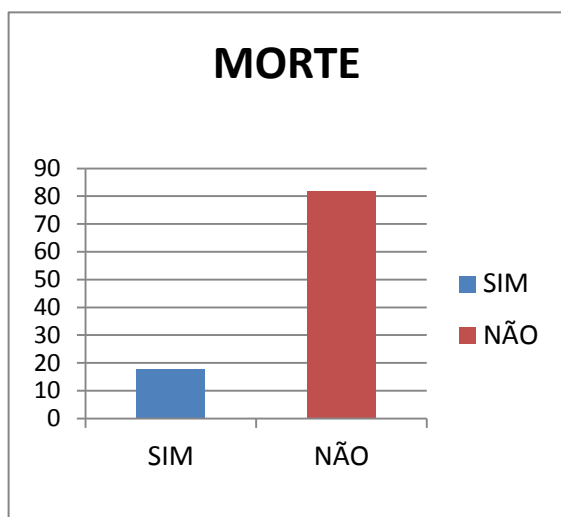


Gráfico 16 - Mortalidade na amostra (sim: 18, não: 82)

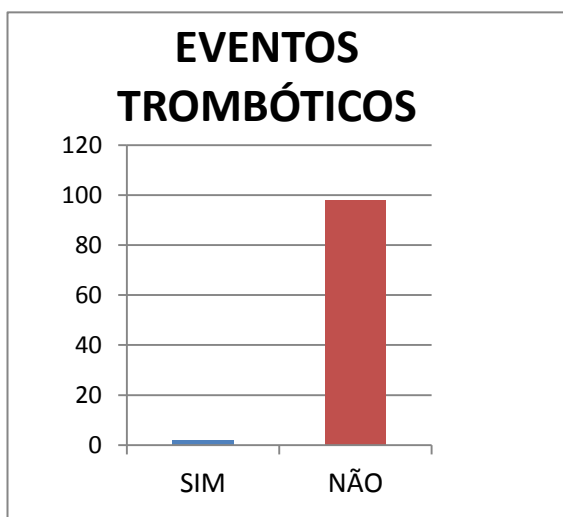


Gráfico 17 - Eventos tromboembólicos na amostra (sim: 2, não: 98)

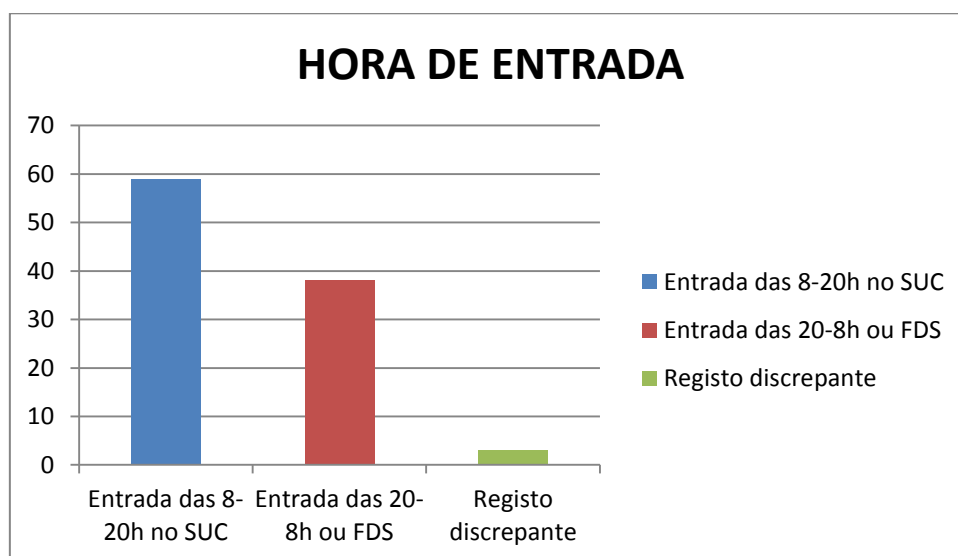


Gráfico 18 - Relação da amostra com a hora/dia de entrada no SUC (8-20h: 59, 20h-8h FDS: 38, registo discrepante: 3)

Relativamente à hora de entrada no SUC (**Gráfico 18**) existe um maior número de activações de VVT das 8-20h nos dias úteis.

Efeitos do TXA na mortalidade e transfusão

Os gráficos abaixo expostos apresentam os resultados em valores absolutos de acordo com a metodologia de tabelas de contingência utilizada, tendo as percentagens relativas sido calculadas a posteriori pelo programa informático utilizado (GraphPad).

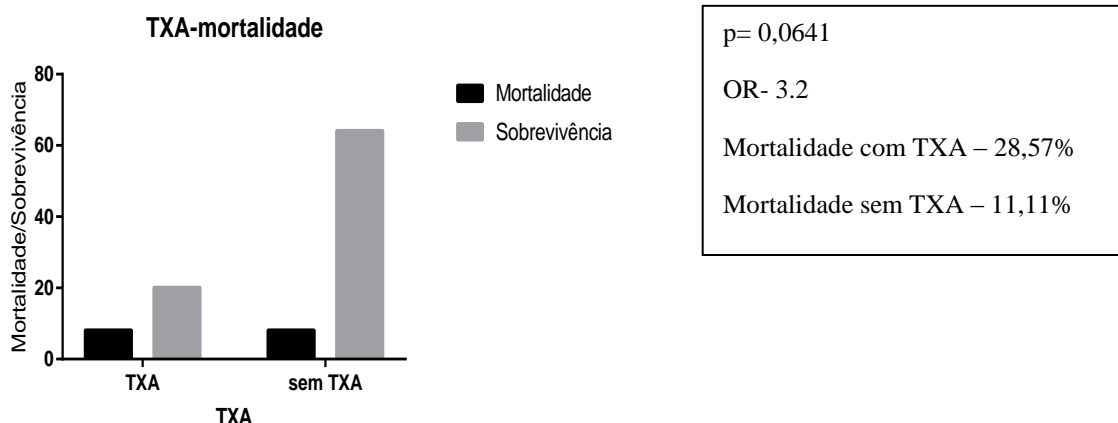


Gráfico 19 - Correlação TXA/mortalidade (mortalidade com TXA - 8, sobrevivência com TXA - 20, mortalidade sem TXA - 8, sobrevivência sem TXA - 64)

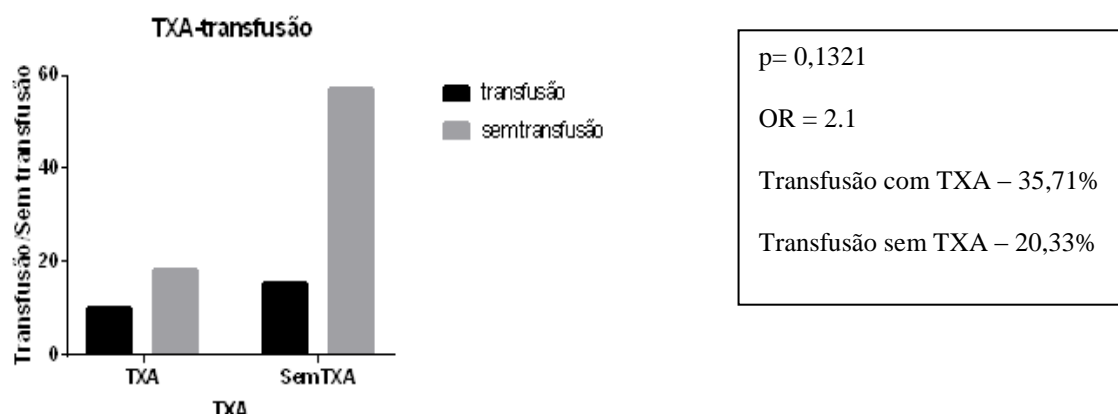


Gráfico 20 - Correlação TXA/transfusão (transfusão com TXA - 10, sem transfusão com TXA - 18, transfusão sem TXA - 15, sem transfusão sem TXA - 57)

A terapêutica com TXA tem correlação positiva com a mortalidade e a transfusão, embora sem significância estatística em ambas as situações. (**Gráficos 19 e 20**).

Estratificação do risco – possíveis factores preditores no risco de mortalidade

Parâmetros demográficos

A idade não apresenta correlação com a mortalidade e transfusão, não existindo também significância estatística (**Gráficos 21 e 22**).

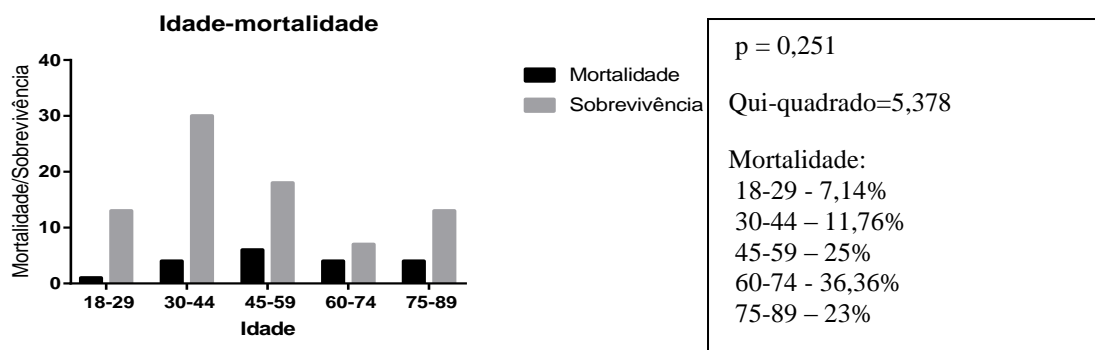


Gráfico 21 - Correlação idade/mortalidade (mortalidade 18-29 – 1, sobrevivência 18-29 - 13, mortalidade 30-44 - 4, sobrevivência 30-44 - 30, mortalidade 45-59 - 6, sobrevivência 45-59 - 18, mortalidade 60-74 – 4, sobrevivência 60-74 - 7, mortalidade 75-89 - 4, sobrevivência 75-89 - 13)

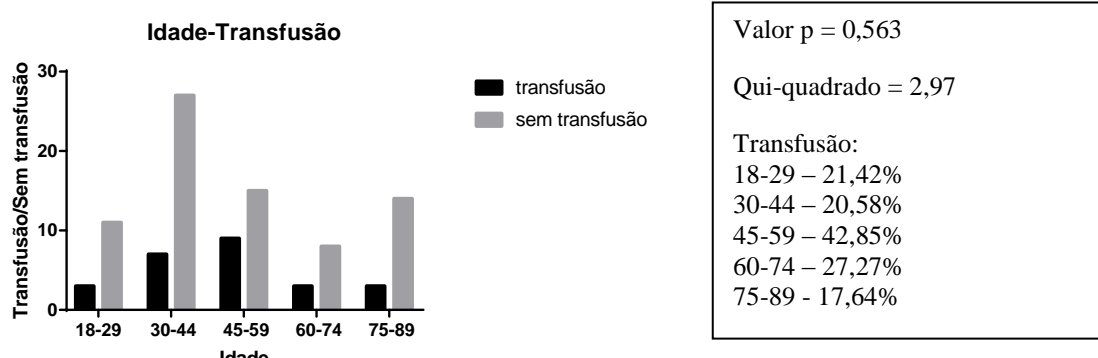


Gráfico 22 - Correlação idade/necessidade de transfusão (transfusão 18-29 - 3, sem transfusão 18-29 - 11, transfusão 30-44 - 7, sem transfusão 30-44 - 27, transfusão 45-59 - 9, sem transfusão 45-59 - 15, transfusão 60-74 - 3, sem transfusão 60-74 - 8, transfusão 75-89 - 3, sem transfusão 75-89 - 14)

Existe uma tendência positiva para o sexo feminino na correlação com a mortalidade e a transfusão, embora sem significância estatística (**Gráficos 23 e 24**).

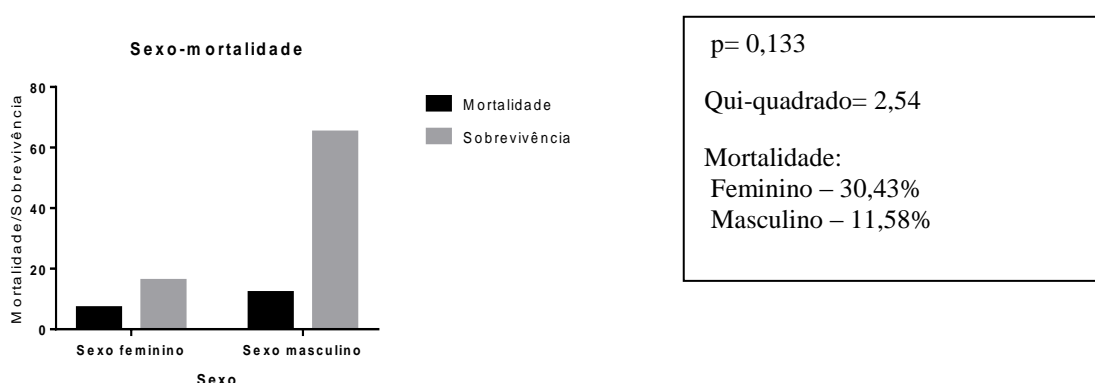
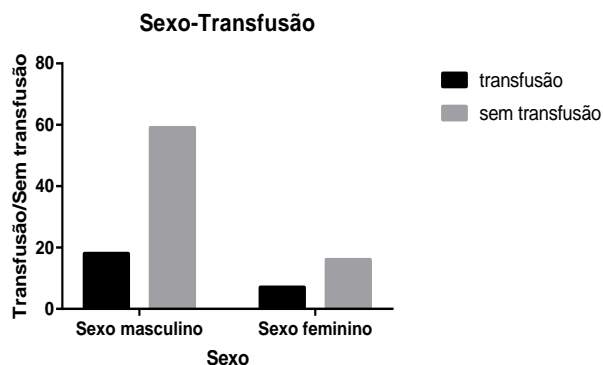


Gráfico 23 - Correlação sexo/mortalidade (mortalidade sexo feminino - 7, sobrevivência sexo feminino - 16, mortalidade sexo masculino - 12, sobrevivência sexo feminino - 65)



p= 0,584

Qui-quadrado= 0,47

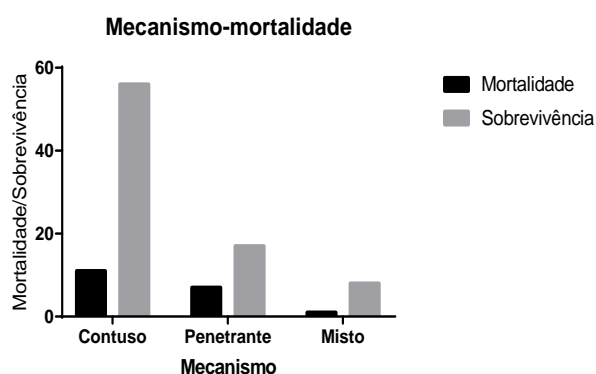
Mortalidade:

Feminino – 30,43%

Masculino – 23,28%

Gráfico 24 - Correlação sexo/mortalidade (transfusão sexo feminino - 7, sem transfusão sexo feminino - 16, transfusão sexo masculino - 12, sem transfusão sexo feminino - 65)

O mecanismo de trauma não apresenta correlação com a mortalidade e a transfusão, embora com uma tendência positiva para o mecanismo penetrante, sem significância estatística em ambas as situações (**Gráficos 25 e 26**).



p= 0,322

Qui-quadrado= 2,26

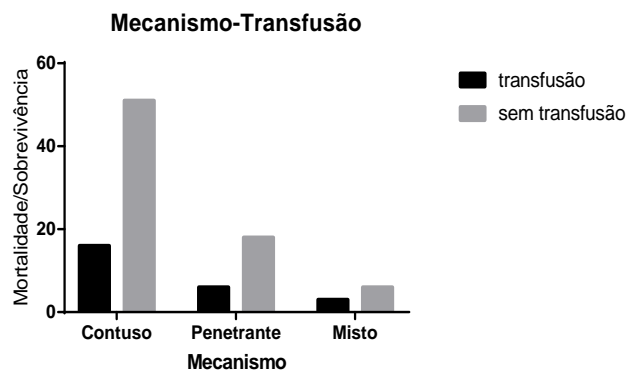
Mortalidade:

Contuso – 16,41%

Penetrante – 29,16%

Misto - 11,11%

Gráfico 25 - Correlação mecanismo/mortalidade (mortalidade contuso -11, sobrevivência contuso -56, mortalidade penetrante - 7, sobrevivência penetrante - 17, mortalidade misto - 1, sobrevivência misto - 8)



p= 0,827

Qui-quadrado= 0,37

Mortalidade:

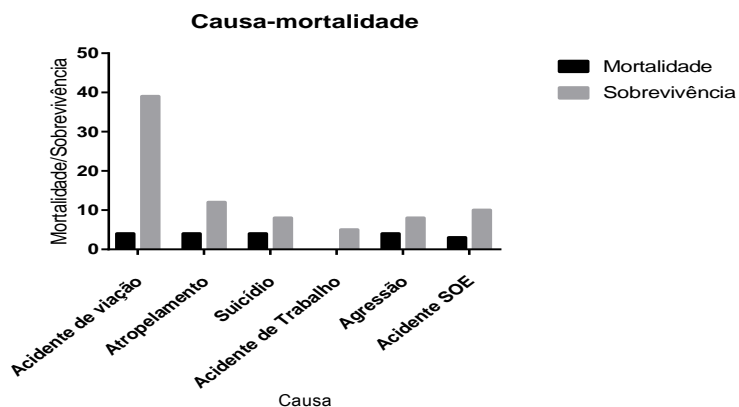
Contuso – 23,88%

Penetrante – 25%

Misto - 33,33%

Gráfico 26 - Correlação mecanismo/transfusão (transfusão contuso - 16, sem transfusão contuso - 51, transfusão penetrante - 6, sem transfusão penetrante - 18, transfusão misto - 3, sem transfusão misto - 6)

Apesar da maior taxa de mortalidade corresponder às tentativas de suicídio e agressão, não foi possível estabelecer uma correlação e não há significância estatística. (Gráfico 27). Por outro lado, a maior taxa de transfusão verifica-se apenas nas tentativas de suicídio, mas também não foi possível estabelecer uma correlação e não há significância estatística



(Gráfico 28).

$p = 0,181$

Qui-quadrado = 7,57

Mortalidade:

Acidente de viação – 9,31%

Atropelamento – 25%

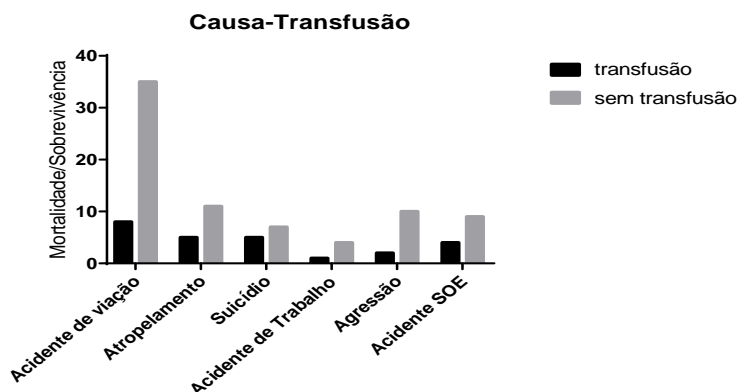
Suicídio - 33,33%

Agressões - 33,33%

Acidente de trabalho – 0%

Acidente SOE – 23,07%

Gráfico 27 - Correlação causa/mortalidade (mortalidade acidente de viação - 4, sobrevivência acidente de viação - 39, mortalidade atropelamento - 4, sobrevivência atropelamento - 12, mortalidade suicídio - 4, sobrevivência suicídio - 8, mortalidade agressões - 4, sobrevivência agressões - 8, mortalidade acidentes de trabalho - 0, sobrevivência acidentes de trabalho - 5, mortalidade acidentes - 3, sobrevivência acidentes - 10)



$p = 0,577$

Qui-quadrado = 3,81

Transfusão:

Acidente de viação – 18,6%

Atropelamento – 31,25%

Suicídio – 41,66%

Agressões - 16,66%

Acidente de trabalho – 20%

Acidente SOE – 30,76%

Gráfico 28 - Correlação de causa/transfusão (transfusão acidente de viação - 4, sem transfusão acidente de viação - 39, transfusão atropelamento - 4, sem transfusão atropelamento - 12, transfusão suicídio - 4, sem transfusão suicídio - 8, transfusão agressões - 4, sem transfusão agressões - 8, transfusão acidentes de trabalho - 0, sem transfusão acidentes de trabalho - 5, transfusão acidentes - 3, sem transfusão acidentes - 10)

Parâmetros Clínicos

Quanto aos parâmetros clínicos avaliados à entrada na Sala de Reanimação (PAS, FC e GCS) constatámos os seguintes resultados.

Embora não se consiga estabelecer uma correlação entre a PAS e a mortalidade, denota-se uma tendência para maior mortalidade com menores PAS. Não tem mas está próxima da significância estatística. Relativamente à relação entre a PAS e necessidade de transfusão, há correlação negativa com significância estatística. (Gráficos 29 e 30).

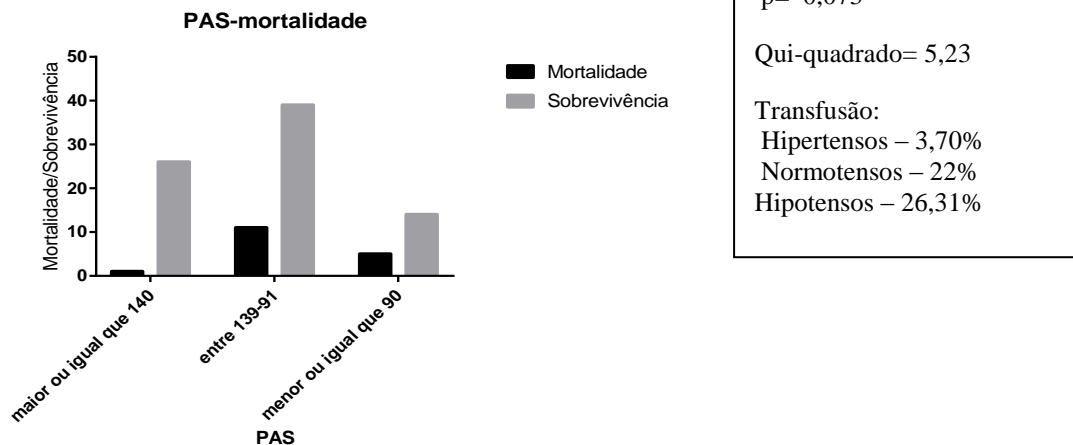


Gráfico 29 - Correlação PAS/mortalidade (mortalidade hipertensos - 1, sobrevivência hipertensos -26, mortalidade normotensos -11, sobrevivência normotensos - 39, mortalidade hipotensos - 5, sobrevivência hipotensos - 14)

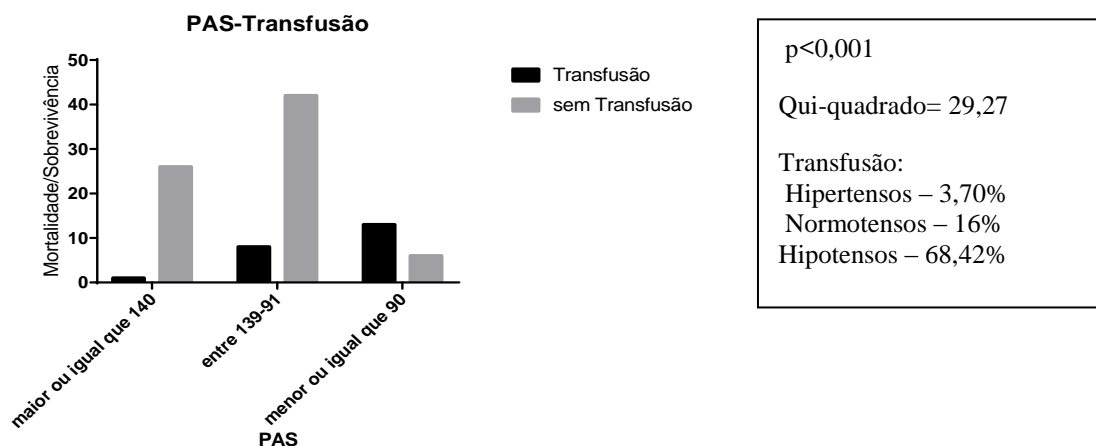
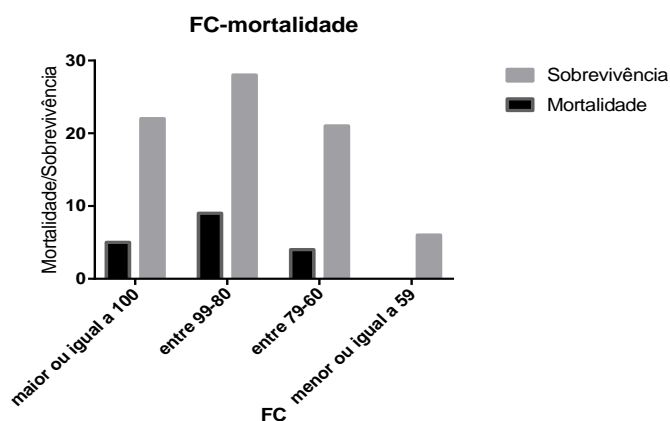


Gráfico 30 - Correlação PAS/transfusão (transfusão hipertensos - 1, sem transfusão hipertensos - 26, transfusão normotensos - 8, sem transfusão normotensos - 42, transfusão hipotensos - 13, sem transfusão hipotensos - 6)

A maior mortalidade corresponde aos grupos com maior FC, sendo que não existe uma correlação e este resultado não tem significância estatística. Existe uma relação negativa entre a necessidade de transfusão e a FC e não há significância estatística (Gráficos 31 e 32).



p= 0,523

Qui-quadrado= 2,24

Mortalidade:

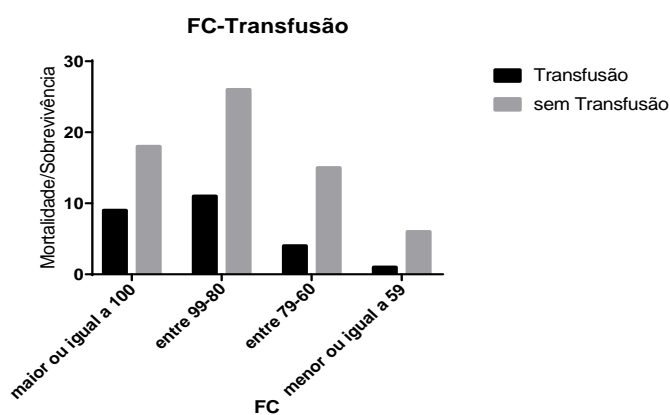
≥100 – 18,51%

99-80 – 24,32%

79-60 – 16%

<60 - 0%

Gráfico 31 - Correlação FC/mortalidade (mortalidade FC≥100 - 5, sobrevivência FC≥100 - 22, mortalidade FC 99-80 - 9, sobrevivência FC 99-80 - 28, mortalidade FC 79-60 - 4, sobrevivência FC 79-60 - 21, mortalidade FC<60 - 0, sobrevivência FC<60 - 6)



p= 0,736

Qui-quadrado= 1,27

Transusão:

≥100 – 33,33%

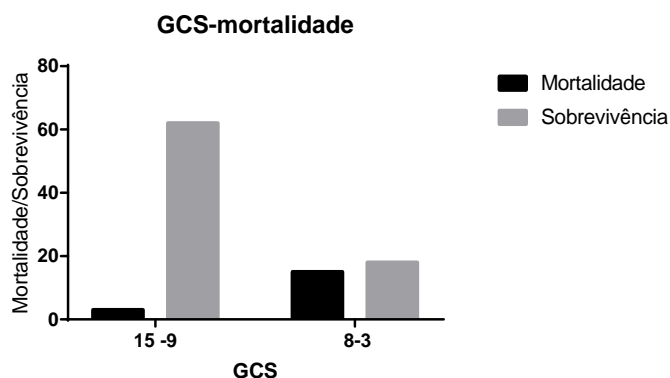
99-80 – 29,72%

79-60 – 21,05%

<60 – 16,66%

Gráfico 32 - Correlação FC/transusão (transusão FC≥100 - 9, sem transusão FC≥100 - 18, transusão FC 99-80 - 11, sem transusão FC 99-80 - 26, transusão FC 79-60 - 4, sem transusão FC 79-60 - 21, transusão FC<60 - 1, sem transusão FC<60 - 5)

O GCS apresenta uma correlação positiva para a mortalidade e para a transusão, em ambas com significância estatística (**Gráficos 33 e 34**).



p<0,001

Qui-quadrado= 24,35

Mortalidade:

15-9 – 4,61%

8-3 – 45,45%

Gráfico 33 - Correlação GCS-mortalidade (mortalidade GCS 15-9 - 3, sobrevivência GCS 15-9 - 62, mortalidade GCS 8-3 - 15, sobrevivência GCS 8-3 - 18)

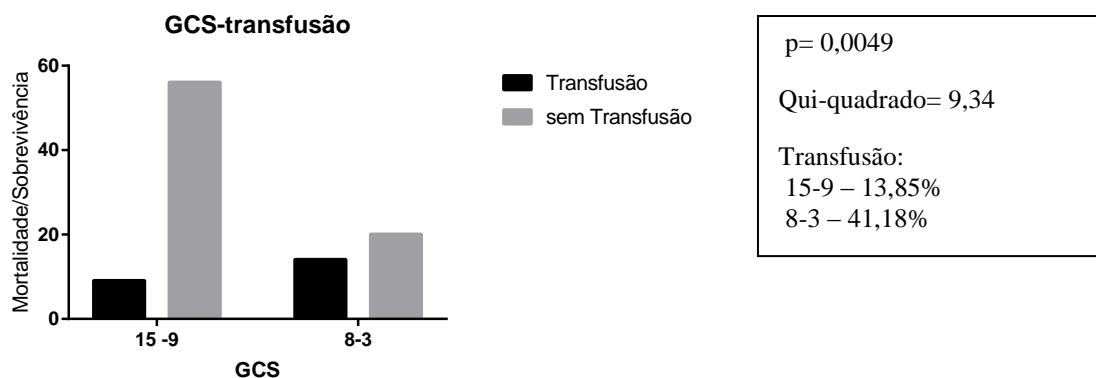


Gráfico 34 - Correlação GCS/transusão (transusão GCS 15-9 - 9, sem transusão GCS 15-9 - 56, transusão GCS 8-3 - 14, sem transusão GCS 8-3 - 20)

Adesão ao Protocolo TXA: variáveis de influência

No subgrupo da nossa amostra selecionado por critérios clínicos de gravidade avaliámos a relação entre TEG/ROTEM e mortalidade a influência dos parâmetros demográficos e clínicos (idade, sexo, PAS, FC e GCS) para a adesão ao protocolo TXA.

Não há correlação nem significância estatística entre a realização TEG/ROTEM e a mortalidade, embora se verifique maior mortalidade no grupo da nossa amostra que realizou TEG/ROTEM (**Gráfico 35**).

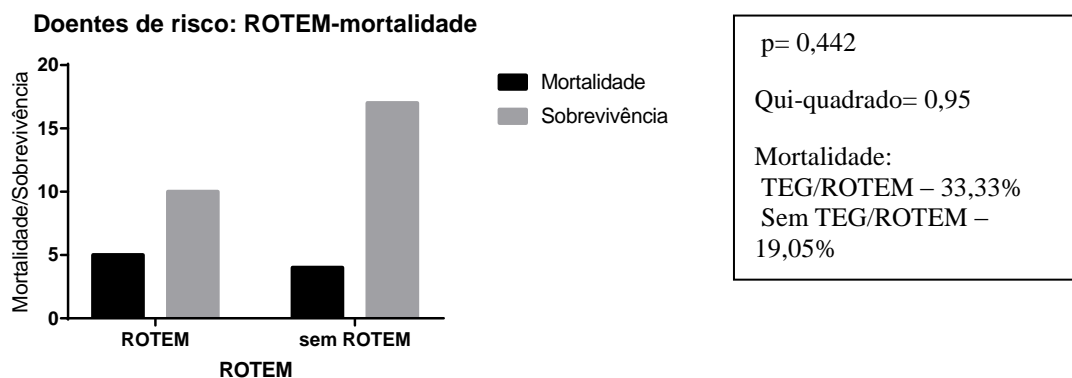
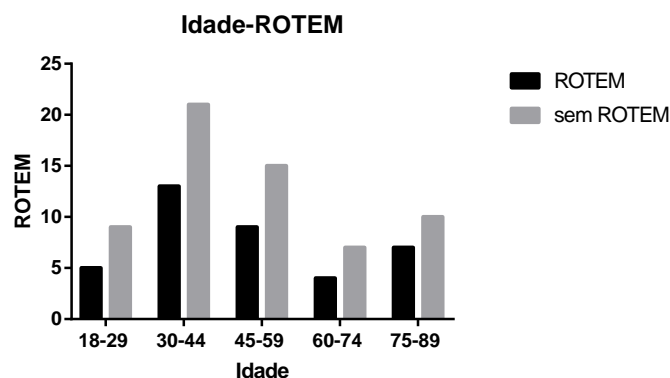


Gráfico 35 - Correlação entre realização de TEG/ROTEM – mortalidade em doentes de risco por critérios clínicos (mortalidade com ROTEM - 5, sobrevivência com ROTEM - 10, mortalidade sem ROTEM - 4, sobrevivência sem ROTEM -17)

Os parâmetros demográficos sexo e idade não apresentaram correlação nem significância estatística com a realização de TEG/ROTEM (**Gráficos 36 e 37**).



p= 0,998

Qui-quadrado= 0,12

TEG/ROTEM:

18-29 – 35,71%

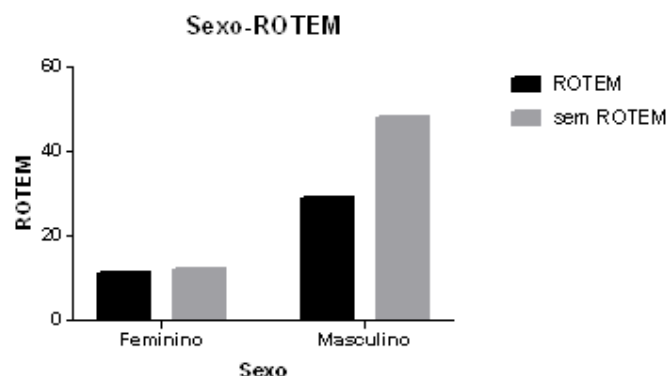
30-44 – 38,23%

45-59 – 37,5%

60-74 – 36,6%

75-89 – 41,77%

Gráfico 36 - Correlação entre Idade/realização de TEG/ROTEM (TEG/ROTEM 18-29 – 5, sem TEG/ROTEM 18-29 - 9, TEG/ROTEM 30-44 -13, sem TEG/ROTEM 30-44 - 21, TEG/ROTEM 45-59 - 9, sem TEG/ROTEM 45-59 - 15, TEG/ROTEM 60-74 – 4, sem TEG/ROTEM 60-74 - 7, TEG/ROTEM 75-89 - 7, sem TEG/ROTEM 75-89 - 10)



p= 0,468

Qui-quadrado= 0,76

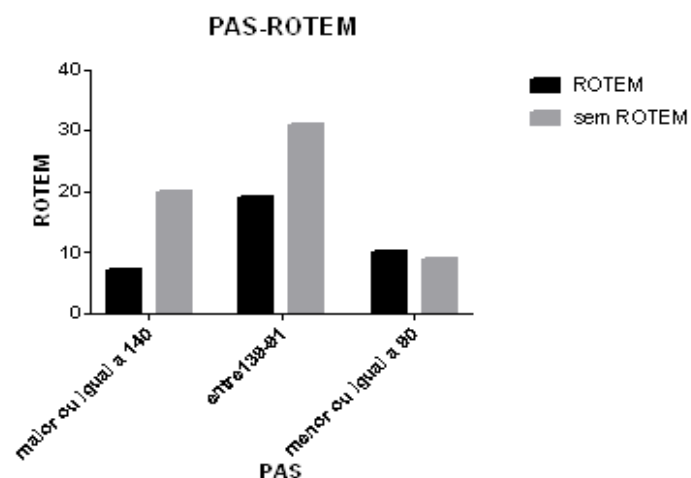
TEG/ROTEM:

Feminino – 47,83%

Masculino – 37,66%

Gráfico 37 - Correlação sexo-TEG/ROTEM (TEG/ROTEM sexo feminino - 11, sem TEG/ROTEM sexo feminino - 12, TEG/ROTEM sexo masculino - 29, sem TEG/ROTEM sexo feminino - 48)

Quanto aos parâmetros clínicos, a PAS e a FC não têm correlação nem significância estatística com a realização de TEG/ROTEM (**Gráficos 38 e 39**).



p= 0,182

Qui-quadrado= 3,41

TEG/ROTEM:

Hipertensos – 25,920%

Normotensos – 38%

Hipotensos – 52,63%

Gráfico 38 - Correlação PAS-TEG/ROTEM (TEG/ROTEM hipertensos - 7, sem TEG/ROTEM hipertensos -20, TEG/ROTEM normotensos -19, sem TEG/ROTEM normotensos - 31, TEG/ROTEM hipotensos - 10, sem TEG/ROTEM hipotensos - 9)

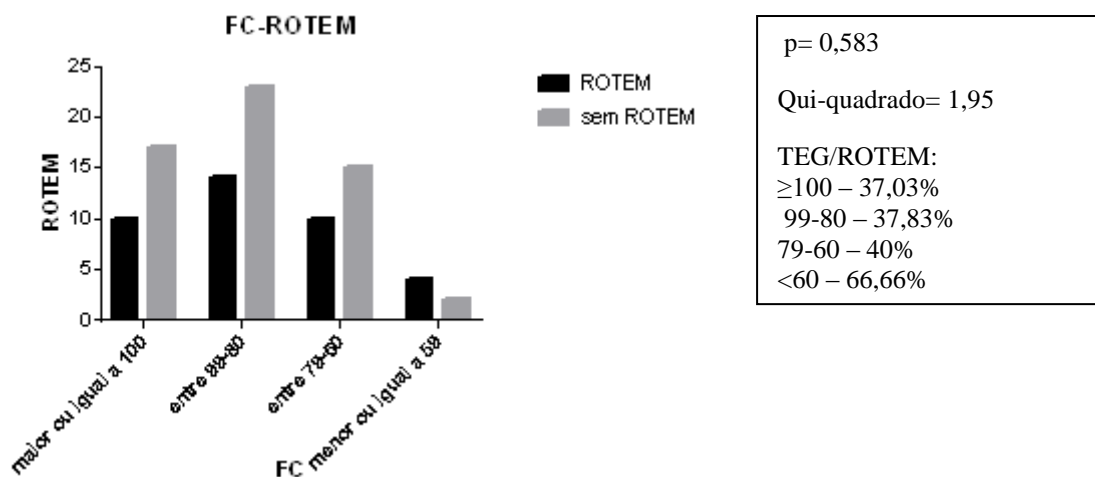


Gráfico 39 - Correlação FC-TEG/ROTEM (TEG/ROTEM FC≥100 - 10, sem TEG/ROTEM FC≥100 - 17, TEG/ROTEM FC 99-80 - 14, sem TEG/ROTEM FC 99-80 - 23, TEG/ROTEM FC 79-60 - 10, sem TEG/ROTEM FC 79-60 - 15, TEG/ROTEM FC<60 - 4, sem TEG/ROTEM FC<60 - 2)

Contudo, o GCS apresenta uma correlação negativa e com significância estatística com a realização de TEG/ROTEM (**Gráfico 40**).

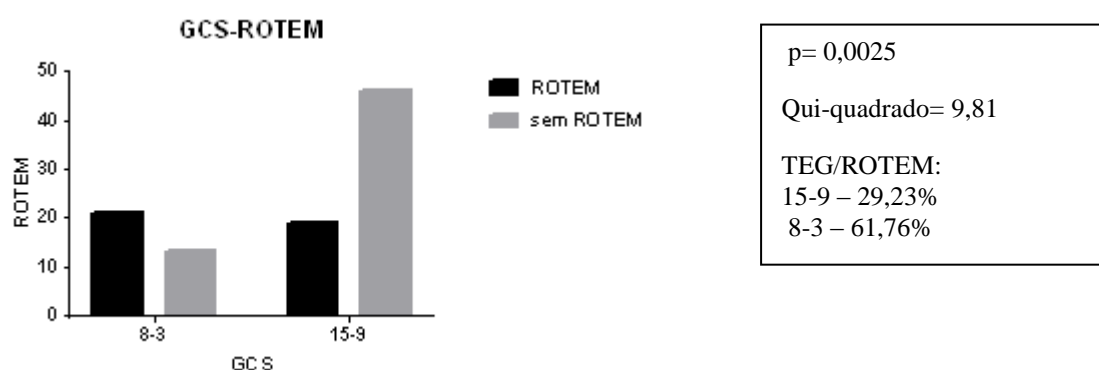


Gráfico 40 - Correlação GCS-TEG/ROTEM (TEG/ROTEM GCS 15-9 - 9, sem TEG/ROTEM GCS 15-9 - 56, TEG/ROTEM GCS 8-3 - 14, sem TEG/ROTEM GCS 8-3 - 20)

Finalmente, verifica-se ausência de correlação e significância estatística entre a hora de entrada e a realização de TEG/ROTEM, embora a maioria seja realizada durante o horário noturno e fins-de-semana (**Gráfico 41**).

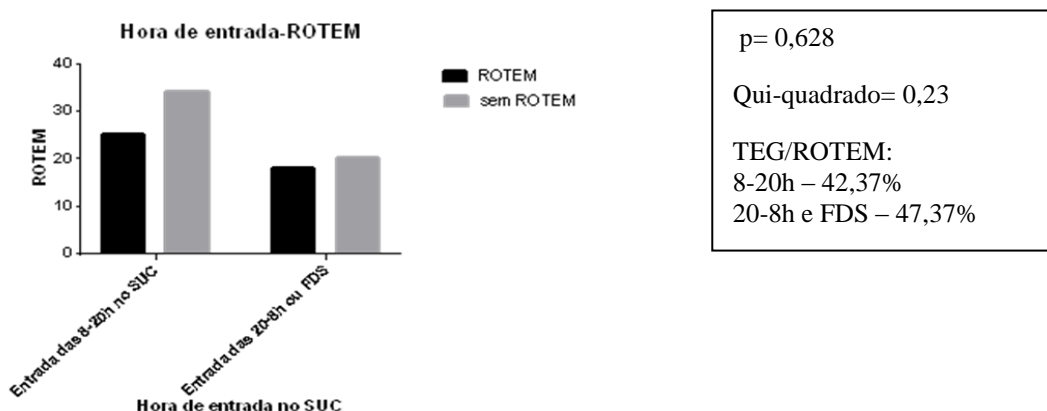


Gráfico 41 - Correlação Hora de entrada no SUC-TEG/ROTEM (TEG/ROTEM 8-20h - 25, sem TEG/ROTEM 8-20h - 34, TEG/ROTEM 20-8h - 18, sem TEG/ROTEM 20-8h - 20)

Discussão

A nossa amostra corresponde aproximadamente ao esperado face à literatura a nível mundial. Idade média dos doentes, sexo, mecanismo e causas de trauma estão de acordo com o descrito noutras análises.

A distribuição da PAS na admissão na amostra apresenta uma configuração normal, mas com uma inesperada taxa de doentes hipertensos apesar de seleccionados por terem risco hemorrágico o que poderá ser explicado pela abordagem pelo pré-hospitalar e pela elevada prevalência de hipertensão na população portuguesa⁽⁸⁰⁾. A FC tem uma distribuição que se aproxima do esperado, isto é, os doentes com trauma grave e hemorragia significativa apresentam-se habitualmente com FC's mais elevadas.

Apesar da maioria dos doentes dar entrada com GCS entre 9-15, existe ainda uma percentagem que podemos considerar significativa com necessidade de entubação por diminuição do estado de consciência (GCS \leq 8), no local do acidente, durante o transporte ou imediatamente após admissão, o que reflecte a gravidade dos doentes incluídos nesta amostra.

A maioria dos doentes encontram-se eupneicos à admissão, mas a FR é o parâmetro que mais frequentemente se encontra omisso nos registos, o que pode em parte ser explicado por este parâmetro não ser medido automaticamente nos monitores da SR como acontece com a PAS e FC. No entanto o GCS é também um parâmetro de medição mais complexa que necessita avaliação pelo corpo clínico e ainda assim tem uma elevada taxa de registo, na nossa amostra, o que pode ser explicado pela diferente importância atribuída pelas equipas aos dois parâmetros.

A taxa de doentes aos quais é administrado TXA é inferior à taxa de doentes que realizam TEG/ROTEM, o que nos parece ser espectável uma vez que nem todos os doentes com risco hemorrágico ou hemorragia comprovada apresentam critérios de hiperfibrinólise em testes viscoelásticos.

Considerando os doentes transfundidos, existe uma tendência decrescente relativamente ao número de unidades transfundidas, bem como uma percentagem significativa de doentes a quem foram transfundidos outros produtos sanguíneos que não CE, sendo o mais frequente o fibrinogénio, seguido do PFC. Isto reflecte uma prática de acordo com as guidelines internacionais mais recentes no sentido de ressuscitação damage control.⁽⁸¹⁾

Apenas em dois doentes foram documentados eventos trombóticos (ambos tinham efectuado TXA, mas não está ainda provado de forma inequívoca um efeito protrombótico do TXA, decorrendo ainda estudos e opiniões diversas entre a comunidade de Trauma).

O número de doentes sob terapêutica com fármacos que interferem na hemostase poderá estar subestimado, especialmente tendo em conta o número de doentes em idade avançada e o facto de muitos deles se encontrarem incapazes de fornecer informação fidedigna na admissão.

Relativamente à hora de entrada no SUC existe um maior número de activações de VVT e Protocolo do TXA das 8-20h nos dias úteis, o que poderá ter duas explicações: o facto de a maioria dos traumas ocorrer durante o horário diurno ou a VVT não estar a ser activada (apesar de existirem critérios para tal) durante o horário nocturno e fins-de-semana. A verificar-se, tal poderá estar a condicionar os *outcomes* clínicos de doentes que eventualmente teriam critérios para realizar TXA.

Quanto à maior taxa de mortalidade e transfusão verificada nos doentes a quem foi administrado TXA, uma explicação poderá ser o facto de doentes com trauma major e hemorragia significativa (que se assume terem habitualmente maior defeito fibrinolítico), activarem a VVT e o protocolo de TXA. Esta observação poderá significar que a terapêutica com TXA está a ser aplicada mais frequentemente (e portanto bem) aos traumatizados que dela podem beneficiar. Por outro lado, não podemos ignorar o facto de uma percentagem importante de doentes da nossa amostra ser transportada ao SUC do CHLN/HSM pela nossa VMER, a qual dispõe de TXA e que inicia habitualmente este protocolo de imediato e no local do acidente com base apenas em critérios clínicos.

A nossa amostra permitiu ainda verificar uma correlação positiva e com significância estatística entre a PAS e a necessidade de transfusão, o GCS e a necessidade de transfusão e o GCS e a mortalidade, o que está de acordo com o esperado. O mesmo não se verifica para a idade e para a FC, embora tal fosse expectável, apesar de se verificar uma tendência nesse sentido pelos valores relativos obtidos.

Já os outros factores, sexo, mecanismo, causa do trauma, não apresentam correlação com o risco de mortalidade, o que está também de acordo com o que seria expectável.

Relativamente à diferença de mortalidade no grupo de doentes com trauma major e/ou hemorragia significativa nos quais foi activado o Protocolo TXA do SUC – CHLN - HSM vs. Grupo sem activação do Protocolo TXA, verifica-se que, embora não seja possível estabelecer uma correlação, a mortalidade é maior nos doentes em que o protocolo foi activado.

Este facto pode indiciar que o Protocolo está a ser aplicado aos doentes que são elegíveis, isto é, o Protocolo estará a ser activado quando indicado e aos doentes potencialmente mais graves.

A variável GCS foi, na nossa amostra, a única a permitir o estabelecimento de correlação estatística no que concerne à activação do protocolo TXA. No entanto, também foi possível verificar algumas tendências, como a maior idade dos doentes e o sexo feminino, o que pode reflectir a susceptibilidade desta população a uma maior gravidade das lesões.

A tendência de correlação negativa entre a PAS e a realização de ROTEM (com maior taxa de realização de ROTEM em doentes hipotensos), sugere que este parâmetro clínico tem sido um factor de influência na decisão de activar o Protocolo TXA.

O mesmo não se verifica para a FC (com uma tendência inversa à que seria expectável, o que poderá dever-se ao facto de o subgrupo de doentes bradicárdicos ser muito pequeno e portanto qualquer variação ter um grande impacto na frequência relativa).

A correlação estatisticamente significativa do GCS com a realização de TEG/ROTEM, provavelmente reflecte a gravidade da lesão (não se assume uma causalidade entre a diminuição do estado de consciência e a activação do Protocolo, mas sim que os doentes traumatizados com baixa GCS provavelmente foram sujeitos a traumatismos mais graves de elevada cinética com potencial de lesão noutros órgãos e hemorragia importante).

Conclusão

Existe entre os investigadores da área da traumatologia um consenso crescente de que a disponibilidade de fibrinogénio e a inibição da fibrinólise são componentes essenciais para uma boa hemostase e ressuscitação precoce na hemorragia do trauma. É assim aceite hoje em dia pela comunidade de Trauma que é absolutamente necessário manter o fibrinogénio igual ou superior a 1.5g/l. ⁽³⁸⁾

Testes como o TEG/ROTEM permitem detectar com segurança a hiperfibrinólise, embora sejam relativamente pouco sensíveis em caso de *breakdown ou stop* do coágulo.

Os algoritmos transfusionais não parecem melhorar o prognóstico em caso de CIT se existir hemorragia activa e a eficácia do PFC é duvidosa nestes casos.

O tratamento precoce com TXA está associado com melhoria do índice da mortalidade na hemorragia traumática e a administração também precoce de fibrinogénio aumenta potencialmente a correcção da CIT, reduzindo a necessidade de transfusão maciça e/ou de outros produtos de sangue.

Tais procedimentos representam uma mudança no paradigma da abordagem à hemorragia do trauma e advêm de uma compreensão mais integrada da fisiopatologia da CIT e da hemorragia.

Actualmente o desafio mais interessante consiste em conseguir estratificar quais os doentes traumatizados com maior risco de hemorragia nos quais a terapêutica precoce será particularmente eficaz.

Neste âmbito, a presente análise revela a influência importante na mortalidade das variáveis PAS e GCS na admissão, devendo estes parâmetros serem particularmente valorizados como alertas para uma activação do protocolo de TXA. Outros parâmetros, como os demográficos e a FC não mostraram ter correlação nesta amostra.

Embora seja referido na literatura que a taxa de adesão *de facto* ao protocolo TXA é baixa a nível mundial, a taxa de adesão na nossa amostra parece não estar comprometida. No entanto, a diferença de activações da VVT consoante a hora de entrada no SUC poderá estar a subvalorizar o número de doentes com critérios de activação de Protocolo TXA e a condicionar os seus *outcomes* clínicos.

Bibliografia

1. GBD (2013) Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 385:117–71.
2. Peden, M., M. K. (2002). *The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries*. World Health Organization
3. European Commission (2013). *Injuries in the European Union*, http://ec.europa.eu/health/data_collection/docs/idb_report_2013
4. Gosselin, R.A., S. D. (2009). Injuries: the neglected burden in developing countries. *Bull World Health Organ*, 87: 246
5. Shakur, H. R. (2012) A promise to save 100 000 trauma patients. *The Lancet*, 380(9859), 2062
6. INE, (2013). Instituto Nacional de Estatística. Obtido em 18 de Abril de 2016, de INE: <https://www.ine.pt/>
7. Oshiro, A., Yanagida Y., Gando S., Henzan N., Takahashi I., Makise H. (2014): Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation. *Critical Care*, 18:R61
8. Sauaia, A., Moore F. A., Moore E. E. et al. (1995) Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma*; 38: 185–193)
9. Tien, H. C., S. F. (2007). Preventable deaths from hemorrhage at a level I Canadian trauma center. *J Trauma*;62:142-6.
10. Sorensen, B. (2012) Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. *British Journal of Surgery*, 99(1), 40–50.
11. Frith, D., G. J. (2010) Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost*; 8(9):1919-1925
12. Duan, K. Y. (2015). *The Pathophysiology and Management of Acute Traumatic Coagulopathy*. *Clinical and Applied Thrombosis/hemostasis*. Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis; 45: 204-220
13. Davenport, R., Manson J., Death H. et al. (2011) Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med*; 39:2652–2658
14. Brohi K, S. J. (2003) Acute traumatic coagulopathy. *JTrauma*, 54: 1127–1130.
15. Hess, J. R., Brohi K., Dutton R.P., Hauser C.J., Holcomb J. B, Kluger Y. et al. (2008) The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J. Trauma*; 65:748-54

16. Dutton, R. P. (2015). Management of traumatic haemorrhage - the US perspective. *Anaesthesia*; 70:108–e38.
17. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17:R76. 8
18. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *British journal of haematology*. Wiley Online Library; 2006;135(5):634–41.
19. Hess, J.R., Lawson J., (2006) The coagulopathy of trauma compared to medical disseminated intravascular coagulation. *J.Trauma*; Suppl.6:S12-9
20. Schöchl H, Maegele M, Solomon C, Görlinger K, Voelckel W. Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. BioMed Central Ltd; 2012 Jan;20(1):15.
21. Eddy, V.A., Morris Jr J.Á., Cullinane D.C.. (2000) Hypothermia, coagulopathy and acidosis. *Surg Clin North Am.*; 80:845-54
22. Riou, B. P. (2013) Case Scenario: Management of Trauma-induced Coagulopathy in a Severe blunt Trauma patient. *Anesthesiology*, 1–10
23. Schäfer, N. D. (2015). Diversity in clinical management and protocols for the treatment of major bleeding trauma patients across European level I Trauma Centres. *Scandinavian Journal of Trauma, resuscitation and Emergency Medicine*, 74
24. Simmons, J., Pittet, J.-F., & Pierce, B. (2014). Trauma-Induced Coagulopathy. *Curr Anesthesiol Rep* , 4(3): 189–199.
25. Hoffman, M. (2003) Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis*;16(1/2):17-20
26. Jimenez, B. J.C., De la Peña L. J., Teheran M. R., Orozco A. (2010) A early coagulopathy intrauma : do coagulopathic patients reach the operating room ? *Ver Colomb Anesthesiol.*; 38:510- 25
27. Hoffman. M., Monroe D.M. (2005) Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep.*;4:391-6
28. Hoffman, M. (2003) A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Ver*;17:51-5
30. Crawley J.T., Zanardelli S., Chion C.K., Lana D.A. (2007) The central role of thrombin in hemostasis. *J. Thromb Haemost*; 5 Suppl. 1:95-101

31. Roberts H. R., Monroe D. M., Escobar M. A. (2003) Current concepts of hemostasis. *Anesthesiology*;100:722-30
32. Mackman N., Tilley R., Key N. S. (2007) Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler throm Vasc biol.*; 27 :1687-93
33. Salooja, N., Perry D. J. (2001) Thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 12:327-37
34. Moore H. B., Moore E. E., Gonzalez E. et al (2014) Hiperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis and shutdown fibrinolysis: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*; 77:811-817
35. Rugeri, L., Levrat A. ,David J. S., Delecroix E., Floccard B., Gros A., Allaouchiche B., Negrier C. (2007) Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 5:289-295
36. Chitlur, M., Lusher J., (2010) Standartization of thromboelastography –values and challenges. *Sem Thromb Hemost*; 36:707-11
37. Cotton, B.A., Faz G., Hatch Q.M. et al (2011). Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma*; 71(2):407–414.
38. Schöchl, H., F. T. (2009). Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma*; 67: 125–131
39. Johansson, P. I., Bochen L., Stensballe J. et al. (2008) Transfusion packages for massively bleeding patients: the effect on clot formation and stability as evaluated by Thrombelastograph (TEG) *Transfus Apher Sci.*;39(1):3–8.
40. Theusinger, O. M., W. G. (2011) Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thrombelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg*; 113:1003-12
41. Raza, I., D. R. (2013). The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost*, 11:307-14.
42. Curry, N. H. (2011). The acute management of trauma hemorrhage: a systematic review of randomized controlled trials. *Critical Care*; 15(2), R92
43. European Commission (2015): Targeted Action for Curing Trauma Induced Coagulopathy (TACTIC) – a comparative effectiveness study of trauma haemorrhage management. In http://ec.europa.eu/research/health/public-health/health-systems/projects/tactic_en.html

44. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from European Society of Anaesthesiology. *J Anaesthesiol* 2013; 30:1-112
45. Egea-Guerrero, J. J.-A.- L.-D. (2014). Resuscitative goals and new strategies in severe trauma patient resuscitation. *Medicina Intensiva / Sociedad Española de Medicina Intensiva Y Unidades Coronarias*, 25(2):48-61
46. Riddel, Jr J. P., Aouizerat B. E., Miaskowski C., Lillicrap D. P. (2007) Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*; 24(3):123-31
47. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest*. 2010 Jan;137(1):209–20
48. Holcomb, J.B., D. J. (2013). The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROM- MTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *Journal of the American Medical Association Surgery*, 148: 127–36.
49. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *British journal of anaesthesia. British Jnl Anaesthesia*; 2008;101(6):769–73
50. Inaba, K., Karamanos E., Lustenberger T., Schochl H., Shulman I., Nelson J., Rhee P., Talving P., Lam L., Demetriades D. (2013) Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *J Am Coll Surg*, 216: 290-297
51. Dutton, R. P. (2015). Management of traumatic haemorrhage - the US perspective. *Anaesthesia*; 70:108–e38.
52. Schöchl, H., Nienaber U., Maegele M. et al. (2011) Transfusion in trauma: thromboelastometry- guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*; 15(2).
53. Jeger, V., Zimmermann H., Exadaktylos A. K., (2009) Can Rapid TEG accelerate the search for coagulopathies in the patient with multiple injuries?. *J Trauma*; 66(4):1253–1257
54. Faraoni, D. &. (2013) A systematic review of antifibrinolytics and massive injury. *Minerva Anestesiologica*; 80(10):1115–1122.
55. Ker, K., Roberts I. (2014) Tranexamic acid for surgical bleeding. *British Medical Journal*;349- g4934

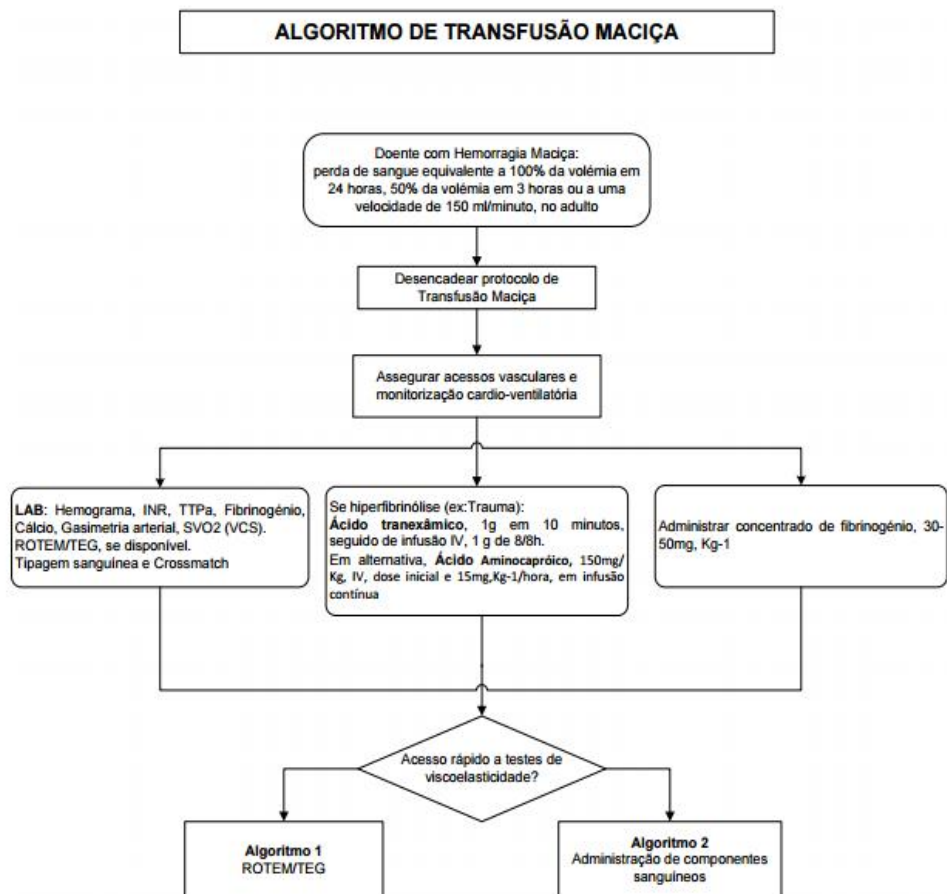
56. Hunt, B. R. (2005). Antifibrinolytic agents in traumatic hemorrhage: a large scale randomized controlled trial is needed. *Croatian Medical Journal*, 46(1):146–7.
57. Roberts, I. S. (2012). Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *The Cochrane Library*, 5.
58. Ng, W. C. (2015) Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 47(4), 339–350
59. Roberts, I. (2015). Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13:S195–S199
60. Astedt, B., (1987) Clinical pharmacology of tranexamic acid. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 22:22-5
61. Godier, A. R. (2012). Tranexamic acid: less bleeding and less thrombosis? *Critical Care*, 16(3):135.
62. Hunt, J B. (2015) The Current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia*, 70 (Suppl.1), 50-53
63. Dewan, Y. K.-M. (2012). CRASH-3 - tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury: study protocol for an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*; 13 (1), 87. .
64. Lecker, I., Orser B., Mazer C. D. (2012) “Seizing” the opportunity to understand antifibrinolytic drugs. *Canadian Journal of Anesth*; 59 :1-5
65. . Shakur, H., & Roberts, I. (2010) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* , 376(9734), 23–32
66. CRASH-2 trial collaborators (2011) The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *The Lancet*; 377:1096-101
67. Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T. on behalf of the CRASH-2 Trial collaborators. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *The Cochrane Collaboration*. Wiley Online Library; 2011;
68. Luz, L. D. (2012). Tranexamic acid for traumatic hemorrhage. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 39(1), 77–80
69. Perel, P. P.-M. (2012) Predicting early death in patients with traumatic bleeding: development and validation of prognostic model. *British Medical Journal*, 345
70. .Roberts, I. (2011) Tranexamic acid - a recipe for saving lives in traumatic bleeding. *International Journal of Epidemiology*, 40(5), 1145.

71. Guerriero, C. C.-T. (2011). Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. *PLoS One* , 6(5).
72. Gruen, R. L. (2013). Trauma and tranexamic acid. *The Medical Journal of Australia* , 199(5):310–311.
73. Gruen, R. L. (2011). Tranexamic acid for trauma. *The Lancet*, 377(9771):1052–1054.
74. Morrison, J. J. (2012). Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) Study. *Archives of Surgery*, 147(2), 113.
75. Gruen, R. L., (2014). Pre-hospital Anti-fibrinolytics for Traumatic Coagulopathy and Haemorrhage (The PATCH Study). in <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187120>
76. Brown, J. B., M. F. (2014) Design of the study of tranexamic acid during air medical prehospital transport (STAAMP) trial: addressing the knowledge gaps. *Prehospital Emergency Care*, vol.19, no.1,pp. 79–86.
77. Bozzette, A (2013) Reducing trauma deaths in the UK. *The Lancet*, 382(9888), 208.
78. Schöchl, H. V. (2015). Management of traumatic haemorrhage - the European perspective. *Anaesthesia*, 70(1):102–7, e35–7.
79. Direcção Geral de Saúde, Norma nº 011/2013 de 30/07/2013 atualizada a 28/10/2014
80. Cortez-Dias, N., Martins, S., Belo, A., (2009) Prevalência e Padrões de Tratamento da Hipertensão Arterial nos Cuidados de Saúde Primários em Portugal. Resultados do Estudo VALSIM, *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 28:499-52
81. Spahn, D., (2013) Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline, *Critical Care*, 17:R76
82. Afshari, A., Wikkelsø A., Brok J., (2011) Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*.
83. Aasted, B., (1987) Clinical pharmacology of tranexamic acid. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 22:22-5
84. Goodnough, LT, S. A. (2003) Transfusion medicine: looking to the future. *The Lancet*, 361:161-9.

85. Ker, K., K. J. (2012). Avoidable mortality from giving tranexamic acid to bleeding trauma patients: an estimation based on WHO mortality data, a systematic literature review and data from the CRASH-2 trial. *BMC Emerg Med* , 12(1):3
86. Sorensen, B., Ingerslev J. (2005) Tailoring haemostatic treatment to patients requirement – na update on monitoring haemostatic response using thromboelastography. *Haemophilia*; 11 Suppl.1:1-6.
87. Tieu, B. H., Holcomb J. B., Schreiber M. A. (2007) Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient *World J. Surg.*; 31:1055-64
88. Wolberg, A. S., Meng Z. H., Monroe 3rd D. M., Hoffman M. (2004) A systematic evaluation of the effects of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function *J. Trauma*;56:1221-8
99. Macleod J.B. (2008) Trauma and coagulopathy: a new paradigm to consider. *Arch Surg* 2008;143:797-801
90. Plotkin, A. J., Wade C. E., Jenkins D. H. et al. (2008) A reduction in clot formation rate and strength assessed by thrombelastography is indicative of transfusion requirements in patients with penetrating injuries. *J Trauma*; 64(2 Suppl):S64–68.

Anexo 1- Algoritmo para abordagem à transfusão maciça ⁽⁷⁹⁾

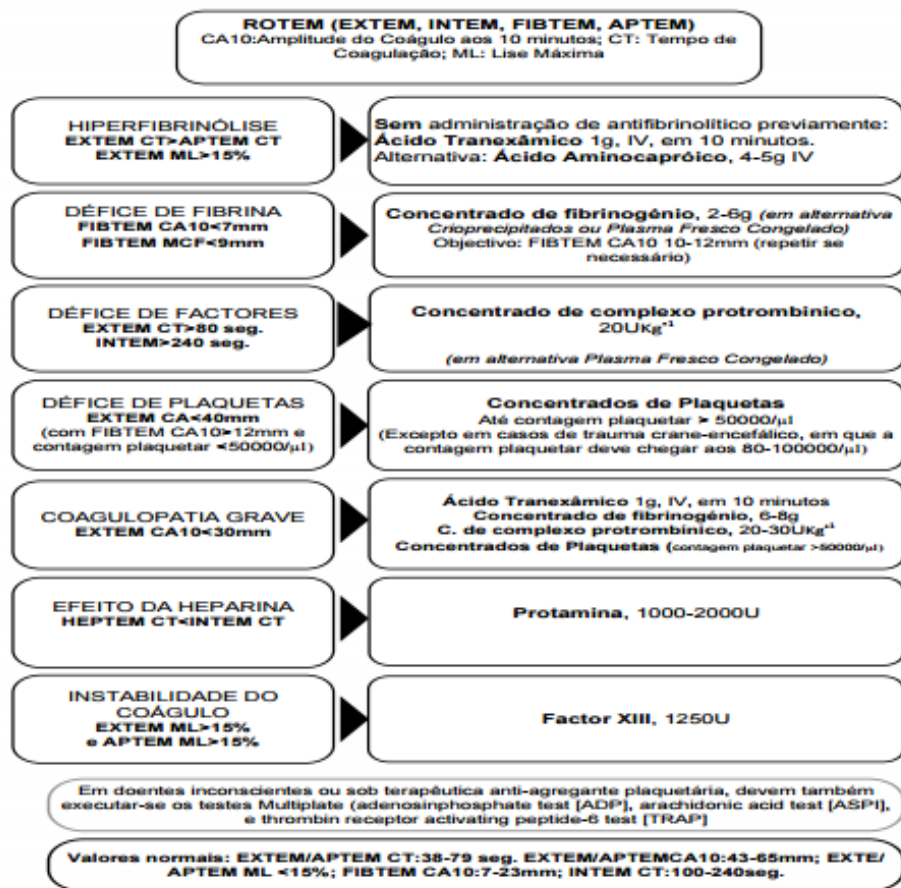
Algoritmo de Transfusão Maciça



Anexo 2 – Algoritmo de tromboelastometria rotacional /ROTEM ⁽⁷⁹⁾

Algoritmo de tromboelastometria Rotacional - ROTEM

ALGORITMO de TROMBOELASTOMETRIA ROTACIONAL - ROTEM



Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha tutora, a Dr^a Cristina Lavado, por todo o apoio e disponibilidade durante a realização deste trabalho.

Agradeço também à minha família e amigos, em especial à Sandra Maurício.